



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

INSTITUTO DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA

ÁREA ACADÉMICA DE QUÍMICA

USO DEL ÁCIDO 1-BENCIL-3-METILOXINDOLILACÉTICO COMO REACTIVO DE DERIVACIÓN QUIRAL PARA ASIGNAR LA CONFIGURACIÓN ABSOLUTA DE OXAZOLIDIN-2-ONAS QUIRALES MEDIANTE RMN DE PROTÓN.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRO EN QUÍMICA

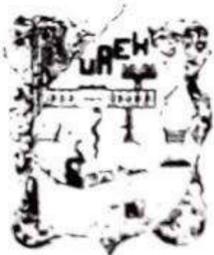
PRESENTA:

I. en BT. ALEJANDRO MENDOZA BAUTISTA

DIRECTOR DE TESIS:

DR. OSCAR R. SUÁREZ CASTILLO

DR. GENARO VARGAS HERNÁNDEZ



Mineral de la Reforma, Hgo., a 14 de diciembre de 2018

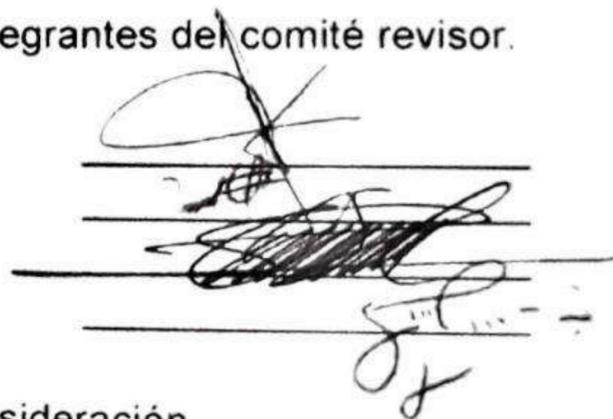
Número de control: ICBI-D/1252/2018
Asunto: Autorización de impresión de tesis.

M. EN C. JULIO CÉSAR LEINES MEDÉCIGO
DIRECTOR DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR

Por este conducto le comunico que el comité revisor asignado al I. en BT. Alejandro Mendoza Bautista, alumno de la Maestría en Química con número de cuenta 372103, autoriza la impresión del proyecto de tesis titulado "Uso del ácido 1-bencil-3-metiloxindolilacético como reactivo de derivación quiral para asignar la configuración absoluta de oxazolidin-2-onas quirales mediante RMN de protón." en virtud de que se han efectuado las revisiones y correcciones pertinentes.

A continuación se registran las firmas de conformidad de los integrantes del comité revisor.

PRESIDENTE	Dra. Myriam Meléndez Rodríguez
SECRETARIO	Dr. Daniel Mendoza Espinosa
VOCAL	Dr. Óscar Rodolfo Suárez Castillo
SUPLENTE	Dr. Genaro Vargas Hernández



Sin otro particular reitero a Usted la seguridad de mi atenta consideración.

Atentamente
 "Amor, Orden y Progreso"



Dr. Óscar Rodolfo Suárez Castillo
 Director del ICBI



ORSC/LHMH



Ciudad del Conocimiento
 Carretera Pachuca - Tulancingo km. 4.5
 Colonia Carboneras
 Mineral de la Reforma Hidalgo, México, C.P. 42184
 Tel. +52 771 7172000 exts 2231, Fax 2109
 direccion_icbi@uaeh.edu.mx

www.uaeh.edu.mx

Esta tesis se llevó a cabo con el apoyo del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) y de SEP-PRODEP, y forma parte de los proyectos intitulados: Aplicación de derivados de ácido indolilmetoxiacético en la determinación de la configuración absoluta de alcoholes y aminas quirales (No. de referencia Conacyt 132048), Hidrolisis de ésteres y monohidrólisis de diésteres mediante el uso de t-BuNH₂/H₂O/disolvente/ácido de Lewis y radiación de microondas (No. de referencia Conacyt 183481) y proyecto Red-PRODEP-2016-Síntesis Química y Supramolecular.

El siguiente proyecto se desarrolló en el Laboratorio 6 del Área Académica de Química de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Esta tesis fue dirigida por el Doctor Oscar Rodolfo Suárez Castillo y desarrollada con una beca (No. de registro 828182) otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología.

Esta tesis dio lugar a una participación en congreso.

Uso del ácido 1-bencil-3-metiloxindolilacético como reactivo de derivación quiral para la asignación de la configuración absoluta de oxazolidin-2-onas quirales mediante RMN de protón. Alejandro Mendoza-Bautista, Oscar R. Suárez-Castillo, Myriam Meléndez-Rodríguez, Genaro Vargas Hernández. Presentado en el 53° Congreso Mexicano de Química, celebrado en la Ciudad de México, México, del 2 al 5 de Octubre de 2018. Memoria en extenso en “Colección de Memorias de los Congresos de la Sociedad Química de México 2018, páginas 986-988, Sociedad Química de México A. C., ISSN 2448-914X.

Agradecimientos

Quiero dar gracias a DIOS por dotarme de vida, lo que me permite poder experimentar cada una de las emociones que todo ser vivo puede llegar a sentir durante su estancia en este universo.

Agradezco a mi mamá por ser el principal pilar de mi educación personal y profesional, agradeciendo su tiempo y dedicación en la búsqueda de dar los mejores consejos y reflejos que me permitan alcanzar la verdadera y plena felicidad.

Agradezco a mi papá, quien es el autor principal de mi esfuerzo y dedicación, él es el héroe que me ha enseñado a trabajar.

Quiero agradecer a mi linda y hermosa Arlette, quien ha decidido acompañarme por el resto de su vida, y que con su paciencia y apoyo me ha permitido alcanzar grandes logros. No puedo dejar de mencionar que tú y el hijo que me haz de dar son el verdadero motivo de mi felicidad, ¡Los amo!

Estoy completamente agradecido con el Dr. Genaro, simplemente puedo decir que es el responsable y culpable de que me interese la química. En verdad agradezco que se haya convertido en un buen amigo.

De una manera respetuosa agradezco al Dr. Oscar R. Suárez Castillo por permitirme unirme a su grupo de investigación, aun desconociendo de mi capacidad y esfuerzo. Reconozco firmemente que durante este tiempo me he nutrido de su gran experiencia laboral y científica.

También quiero agradecer a la Dra. Myriam Meléndez Rodríguez, por la paciencia y enseñanza durante este trabajo. Debo mencionar que de cierta manera ella es la autor principal en la realización de esta tesis.

Es de admiración y respeto conocer al Dr. Daniel Espinosa Mendoza, agradezco su participación en este trabajo, de donde me deja ver que su juventud lo convierte en una joven promesa en la investigación científica.

Finalmente y no por ello menos importante, quiero agradecer a mis compañeros de laboratorio Uriel, Jorge y Erick por su amistad y conocimientos compartidos durante mi estancia, pero principalmente quiero agradecer al ya doctor Alberto Aristeo y la próxima doctora Evelyn Cordero, quienes fueron mis guías y maestros de laboratorio, y con quienes forme una amistad muy especial, no me queda más que desearles éxito en todo lo que venga por delante.

ÍNDICE

	Pág.
1. Introducción.	1
1.1 Marco teórico.	3
1.1.1 Métodos de análisis para la determinación de la configuración absoluta.	3
1.1.2 Espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN).	3
2. Antecedentes.	8
2.1 Determinación de la configuración absoluta de oxindoles 1,3-disustituidos mediante RMN de ^1H con el uso de la (S)-4-feniloxazolidin-2-ona.	8
2.2 Uso de la (S)-4-isopropiloxazolidin-2-ona como RDQ en la asignación de la configuración absoluta de ácidos oxindolilacéticos 1,3-disustituidos.	13
3. Justificación.	20
4. Objetivo general.	22
4.1 Objetivos específicos.	22
5. Resultados y discusión.	23
6. Conclusiones.	49
7. Parte experimental.	51

8. Bibliografía.	65
9. Apéndice.	67

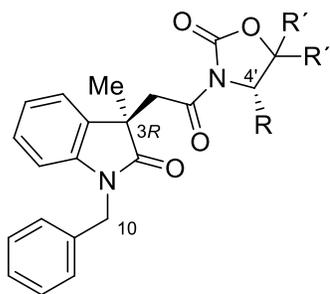
Lista de abreviaturas, acrónimos y símbolos

9-AMA	Ácido α -(9-antracil)metoxiacético
<i>anti</i>	<i>anti</i> -periplanar
Ar	arilo
B3LYP	Beecker Three Parameter, Lee Yang, Parr
Bn	bencilo
BPG	<i>N</i> -BOC fenilglicina
°C	grado Celsius
CA	configuración absoluta
cc	cromatografía en columna
ccf	cromatografía en capa fina
d	doble
DCC	diciclohexilcarbodiimida
dd	doble de dobles
dddd	doble de doble de doble de dobles
DFT	teoría de los funcionales de la densidad
DGDZVP	Degauss doble z valencia polarizada
4-DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMSO	dimetilsulfóxido
EDC·HCl	clorhidrato de <i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida
EMBR	espectrometría de masa de baja resolución
Et	etilo
FDA	Food and Drugs Administration
g	gramo
h	hora
Hz	Hertz
g-HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
g-HSQC	Heteronuclear Single Bond Correlation
IR	infrarrojo
<i>J</i>	constante de acoplamiento

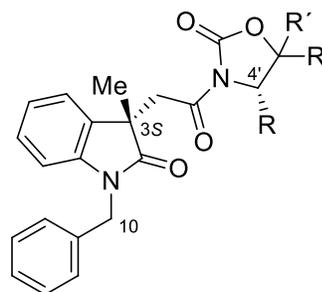
kcal	kilocaloría
m	múltiple
M.O.	radiación de microondas
mg	miligramo
MHz	megahertz
min	minuto
mL	mililitro
mm	milímetro
MMFF94	mecánica molecular con campo de fuerza 94
mmol	milimol
MTPA	ácido metoxitri fluorometilfenilacético
1-NMA	ácido 1-Naftilmetoxiacético
2-NMA	ácido 2-Naftilmetoxiacético
p.f.	punto de fusión
ppm	partes por millón
<i>R</i>	rectus
RDQ	reactivo de derivación quiral
RMN	resonancia magnética nuclear
RMN de ¹³ C	resonancia magnética nuclear de carbono trece
RMN de ¹ H	resonancia magnética nuclear de protón
s	simple
<i>S</i>	sinister
<i>syn</i>	<i>syn</i> -periplanar
t	triple
TBAB	bromuro de tetrabutil amonio
td	triple de doble
Th2	linfocitos cooperadores
THF	tetrahidrofurano
TMS	tetrametilsilano
UV	ultravioleta
W	Watt

β	beta
$\Delta\delta$	diferencia de desplazamiento químico
$\Delta\delta^{RS}$	diferencia de desplazamiento químico entre los estereoisómeros [(<i>R</i>) – (<i>S</i>)]
δ	desplazamiento químico
δ^R	desplazamiento químico del estereoisómero <i>R</i>
δ^S	desplazamiento químico del estereoisómero <i>S</i>
ν_{\max}	longitud de onda máxima
<	menor que
>	mayor que
(-)	levógiro
(+)	dextrógiro
(±)	mezcla racémica

Compuestos sintetizados en este proyecto



(3R,4'S)-**20-24**
menos polar en ccf



(3S,4'S)-**20-24**
más polar en ccf

20: R = Bn, R' = H

21: R = Bn, R' = Me

22: R = metilenindol, R' = H

23: R = *terc*-butil, R' = H

24: R = Me, R' = H

1. Introducción.

Quiralidad significa esencialmente “imagen especular, moléculas no superponibles”, por lo tanto una molécula es quiral cuando su imagen especular no es la misma.¹ En los sistemas biológicos la quiralidad es una característica fundamental de las moléculas y es reflejo de la asimetría intrínseca de la materia.²

Existe una estrecha relación entre la actividad biológica y la quiralidad, de tal forma que en algunos uno sólo de los enantiómeros presenta actividad biológica, mientras que el otro carece de ella, o más aun, presenta actividad biológica produciendo resultados completamente diferentes.³ Uno de los casos más controversiales fue el uso del compuesto (\pm)-talidomida que se empleó como sedante y como calmante de las náuseas durante los primeros meses del embarazo, en dicho caso el enantiómero (*R*)-1 es el responsable de inhibir los síntomas propios del embarazo, mientras que el enantiómero (*S*)-1 resultó mostrar un efecto teratogénico, provocando graves defectos en recién nacidos.⁴

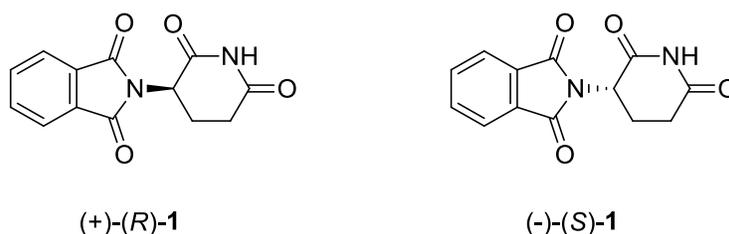


Figura 1. Enantiómeros de la (\pm)-talidomida.

Recientemente el análisis y la separación de las moléculas quirales han ganado impulso en la industria farmacéutica y bioquímica.^{5a,b} La mayoría de los nuevos medicamentos desarrollados por la industria farmacéutica son quirales, por lo que se espera que para 2020 casi el 95% de los medicamentos sean quirales.^{5c,d} Por ello el interés por determinar la configuración absoluta (CA) de un compuesto

orgánico quiral, ya que la estereoquímica determina propiedades importantes en los aspectos químicos, físicos, biológicos y farmacéuticos de los compuestos.⁶

Las oxazolidin-2-onas quirales son un tipo de compuestos versátiles frecuentemente usados en síntesis asimétrica, tal como en las síntesis de β -lactamas, aminoácidos no proteínogénicos y antibióticos.⁷ También son entidades químicas presentes en muchas moléculas biológicamente activas,⁸ tal como la citoxazona (**2**) que es un inmunomodulador selectivo que inhibe la vía de señalización de las células Th2.⁹ Recientemente, las oxazolidinonas han surgido en una nueva clase de antibióticos,¹⁰ un ejemplo es el linezolid (**3**) aprobado por la FDA (Figura 2).¹¹ Estos antibióticos muestran un mecanismo único para la inhibición de la síntesis de proteínas microbianas, proporcionando una nueva herramienta potente contra las infecciones resistentes a los medicamentos.

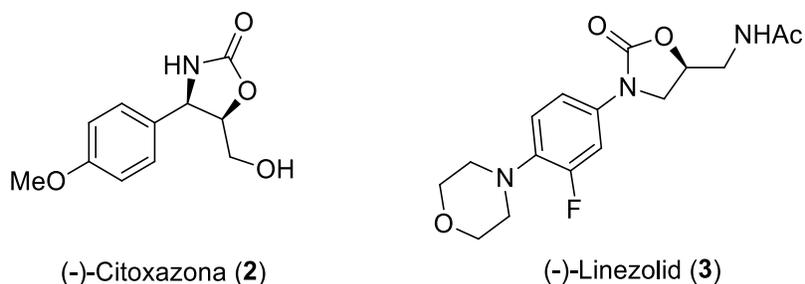


Figura 2. Ejemplos seleccionados de oxazolidinonas con actividad biológica importante.

La aplicación de la tecnología quiral, el uso de técnicas para la determinación de la CA y la separación enantiomérica de compuestos racémicos con actividad biológica son fundamentales para descubrir y desarrollar con éxito fármacos en la industria.¹² En consecuencia, se busca desarrollar nuevos métodos de análisis estructural rápidos, confiables y económicos que permitan asignar la CA de nuevos compuestos quirales. Debido a lo anterior es de gran interés determinar la estereoquímica de estos compuestos de una forma fácil y eficiente.

1.1 Marco teórico.

1.1.1 Métodos de análisis para la determinación de la configuración absoluta.

Existen diversos métodos para la determinación de la CA de compuestos quirales:^{6,13}

- Difracción de rayos X.
- Métodos quirópticos como dicroísmo circular electrónico, dicroísmo circular vibracional, actividad óptica vibracional RAMAN, dispersión rotatoria óptica y rotación óptica específica.
- Espectroscopia de resonancia magnética nuclear.
- Transformaciones enzimáticas.
- Correlación química.

1.1.2 Espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN).

La espectroscopia de RMN presenta varias ventajas en la determinación de la CA de un compuesto quiral, como el requerir poca cantidad de muestra la cual se recupera después del análisis, un gran número de compuestos pueden ser analizados, y además, en varios laboratorios académicos e industriales se dispone de los equipos necesarios.

Existen dos técnicas generales en el uso de esta metodología. En la primera, el sustrato se analiza en un ambiente quiral proporcionado por el disolvente o por la adición de un agente solvatante quiral. En esta técnica no existe una unión covalente entre el sustrato y el agente quiral, lo que origina una limitante importante, el ambiente quiral produce $\Delta\delta$ pequeños por lo que en ocasiones la determinación de la configuración absoluta no es clara.⁶

En la segunda técnica el sustrato forma un enlace covalente con los enantiómeros de un reactivo de derivación quiral (RDQ) para formar dos derivados diastereoisoméricos.⁶ El RDQ contiene sustituyentes con propiedades anisotrópicas

características que generan un ambiente químico que altera de forma selectiva el desplazamiento químico en los núcleos del sustrato.

Los RDQ presentan las siguientes características:⁶

- Un grupo polar o voluminoso que proporciona conforméres estables.
- Un grupo funcional que reacciona con el sustrato.
- Un grupo que produce diferencias significativas de desplazamiento químico en los sustituyentes del sustrato mediante efectos anisotrópicos.

Cada diastereoisómero formado debe presentar una conformación preferente en la cual el grupo que genera el efecto anisotrópico proteja a uno de los sustituyentes en el sustrato, originando diferencias de desplazamientos químicos significativas. Estas diferencias en los desplazamientos químicos ($\Delta\delta^{RS}$) proveen información acerca de la CA en los sustratos (Figura 3).

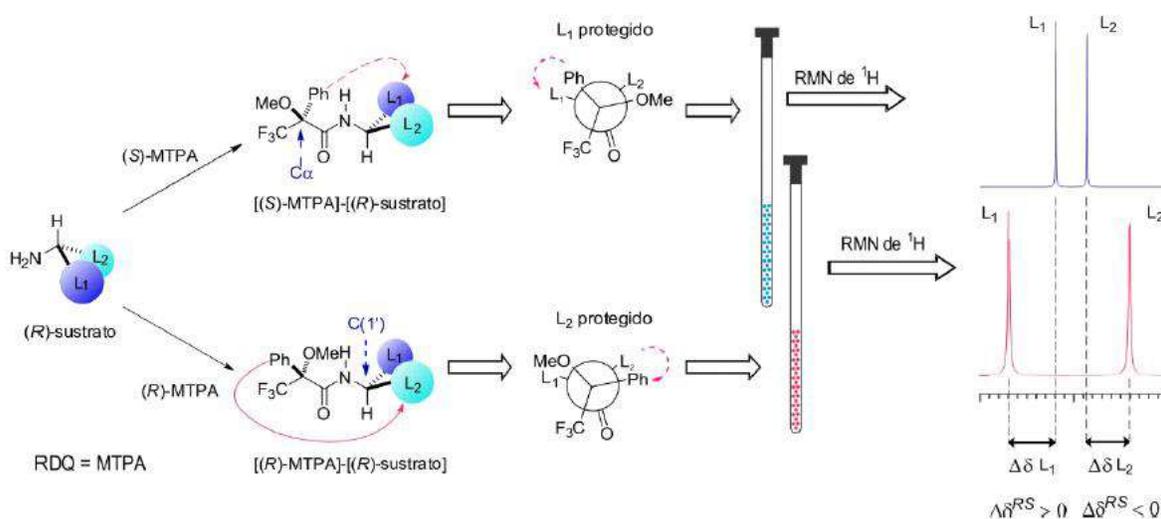


Figura 3. Forma en la que actúa un RDQ con un sustrato de configuración desconocida.

La interpretación de los signos (+) o (-) del parámetro $\Delta\delta^{RS}$ proporciona información acerca de la CA de los sustratos analizados. Así en la figura 3 se observa a manera

de ejemplo la derivatización de un sustrato de configuración (*R*) con ambos enantiómeros del RDQ ácido metoxitri fluorometilfenilacético (MTPA) o ácido de Mosher, primer RDQ usado,⁶ que permite la formación de los correspondientes diastereoisómeros [(*S*)-MTPA]-[(*R*)-sustrato] y [(*R*)-MTPA]-[(*R*)-sustrato] y cuyos espectros de RMN de ¹H son adquiridos y comparados. Es importante señalar que $\Delta\delta^{RS}$ se define como la diferencia de desplazamiento químico (δ) de la señal de un sustituyente del sustrato en el diastereoisómero *R* menos el δ de la correspondiente señal en el diastereoisómero *S*. El análisis de los espectros muestra que el sustituyente L1 experimenta un efecto de protección anisotrópica por parte del grupo fenilo en el diastereoisómero [(*S*)-MTPA]-[(*R*)-sustrato] provocando que la señal se desplace a frecuencias menores obteniendo un valor $\Delta\delta^{RS} > 0$ (valor +) comparado con la señal L1 del diastereoisómero [(*R*)-MTPA]-[(*R*)-sustrato]. Por el contrario, la señal L2 presenta el efecto de protección anisotrópica en el diastereoisómero [(*R*)-MTPA]-[(*R*)-sustrato] por lo que la señal se desplaza a menores frecuencias obteniendo un valor $\Delta\delta^{RS} < 0$ (valor -) (Figura 3).

Si la influencia en los desplazamientos químicos se repite sistemáticamente en una serie de sustratos análogos de la misma configuración, entonces se puede establecer un modelo conformacional empírico que permita correlacionar la estereoquímica absoluta conocida en el centro estereogénico del RDQ con aquella desconocida en el sustrato.^{6,14}

Dado que los pares diastereoisoméricos se analizan en solución, éstos presentan equilibrios conformacionales complejos como resultado de la rotación de los enlaces sencillos, lo cual repercute notablemente en los valores de $\Delta\delta^{RS}$ ya que en algunos conformeros el efecto anisotrópico podría resultar poco efectivo o simplemente no ser evidente. Cabe señalar que en cada diastereoisómero el efecto anisotrópico sobre el sustrato resulta del promedio ponderado de los conformeros considerando su distribución poblacional, lo cual permite evidenciar la afectación de los desplazamientos químicos de las señales en el sustrato.

Debido a esto, es necesario entender la preferencia conformacional de los diastereoisómeros ya que es indispensable correlacionar la configuración absoluta

con la estructura molecular. El análisis molecular inicial se logra a partir de la intuición química con el uso de modelos tipo André Dreiding, y con base en dicho análisis se pueden proponer los conformeros de menor energía para establecer un modelo empírico. Después, mediante el uso de cálculos teóricos se puede confirmar el razonamiento del análisis preliminar del modelo empírico propuesto y de esta forma determinar la energía relativa de cada conformero principal, así como la fuerza y dirección del efecto anisotrópico sobre los sustituyentes del sustrato en cada conformero.⁶

Para determinar la CA de un mayor número de sustratos se han desarrollado nuevos RDQ's, tales como el ácido antrilmetoxiacético (9-AMA, **4**), los ácidos naftilmetoxiacéticos 1-NMA (**5**) y 2-NMA (**6**) y el aminoácido *N*-Boc-fenilglicina (BPG, **7**) (Figura 4), los cuales se han usado para asignar la CA de sustratos monofuncionales y polifuncionales.¹⁵ Sin embargo, estos RDQ's suelen ser específicos para un tipo de sustrato determinado, por lo que el desarrollo de nuevos RDQ's versátiles y eficientes sigue siendo un reto para los químicos orgánicos. En este trabajo se describe el uso del derivado del ácido oxindolilacético **8h** como RDQ para asignar la CA de oxazolidin-2-onas quirales mediante RMN de protón.

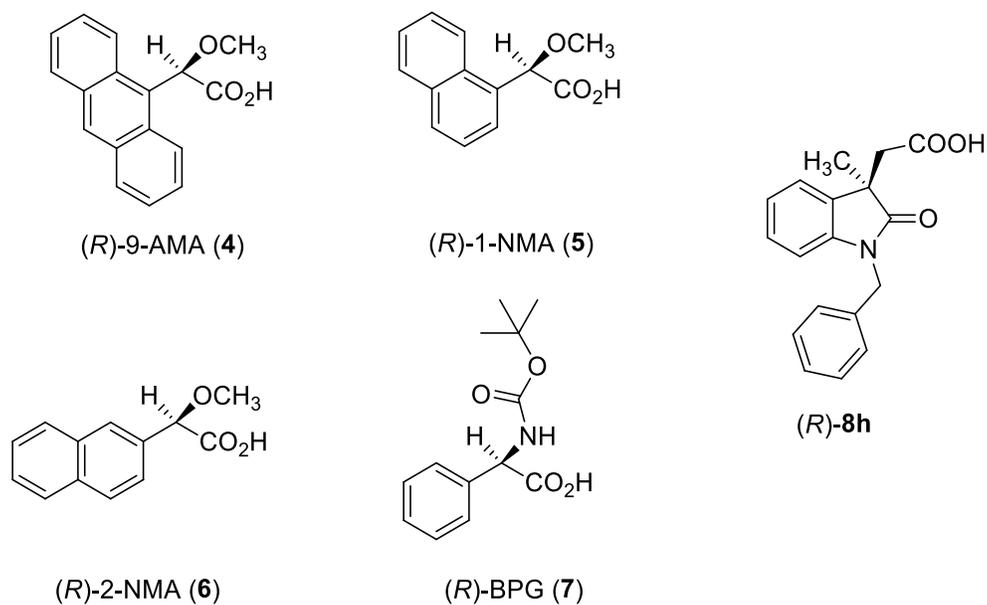
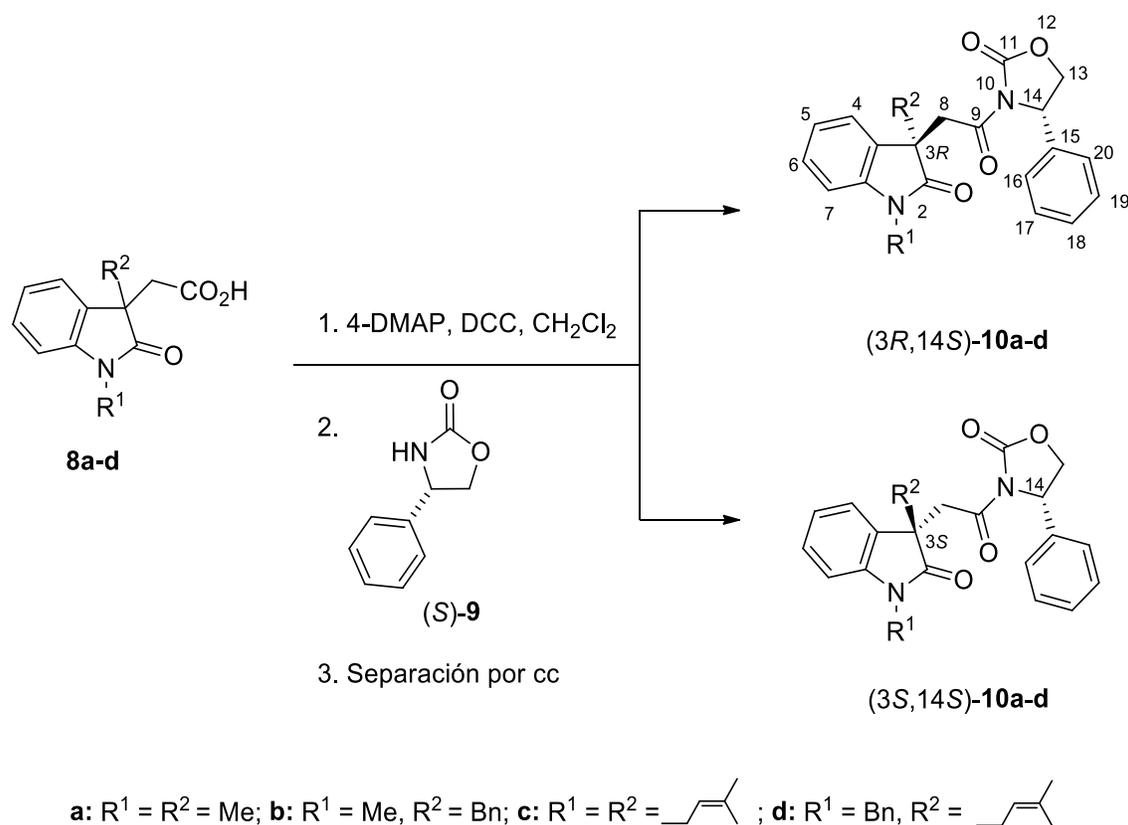


Figura 4. Estructuras de los enantiómeros de configuración (*R*) de reactivos de derivación quiral (RDQ) representativos.

2. Antecedentes.

2.1 Determinación de la configuración absoluta de oxindoles 1,3-disustituidos mediante RMN de ^1H con el uso de la (*S*)-4-feniloxazolidin-2-ona.

En nuestro grupo de investigación se llevó a cabo la asignación de la CA de los ácidos oxindolilacéticos 1,3-disustituidos **8a-d** utilizando la (*S*)-4-feniloxazolidin-2-ona (**9**) como RDQ,¹⁶ vía la formación de los correspondientes pares de imidas diastereoisoméricas **10a-d**, los cuales se separaron por cc debido a su diferente polaridad (Esquema 1).



Esquema 1. Derivatización de los ácidos racémicos **8a-d**.

Los espectros de RMN de ^1H de las imidas **10a-d** se obtuvieron, compararon y analizaron, observando valores de $\Delta\delta^{RS}$ significativos ($\Delta\delta^{RS} = \delta^R - \delta^S$, donde *R* y *S* son los descriptores que aluden a la configuración del centro estereogénico en C3)

y sistematicidad en el signo de las señales de los protones aromáticos H4-7, H16-20 y de los protones metilénicos H8 (Figura 5) como se muestra en los espectros de RMN de ^1H del par diastereoisomérico **10a** (Figuras 6 y 7), donde se observa que las señales de los protones aromáticos se encuentran desplazadas a menores frecuencias en el diastereoisómero de mayor polaridad en ccf, comparado con las señales correspondientes al diastereoisómero de menor polaridad en ccf, por lo que el $\Delta\delta^{RS}$ muestra valores positivos. Además, se observa una mayor separación entre las señales del sistema AB de H8 para la imida de mayor polaridad con respecto a la imida menos polar (Figura 8).

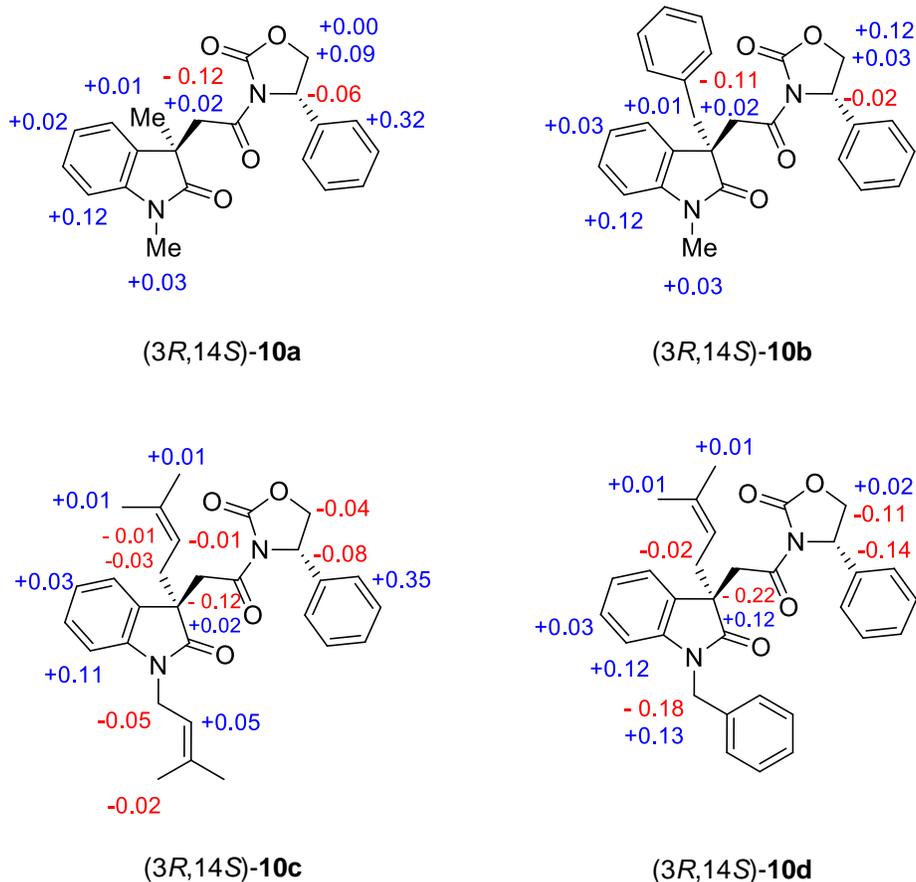


Figura 5. Valores de $\Delta\delta^{RS}$ que muestra cada par de imidas (3R,14S)- y (3S,14S)-**10a-d**.

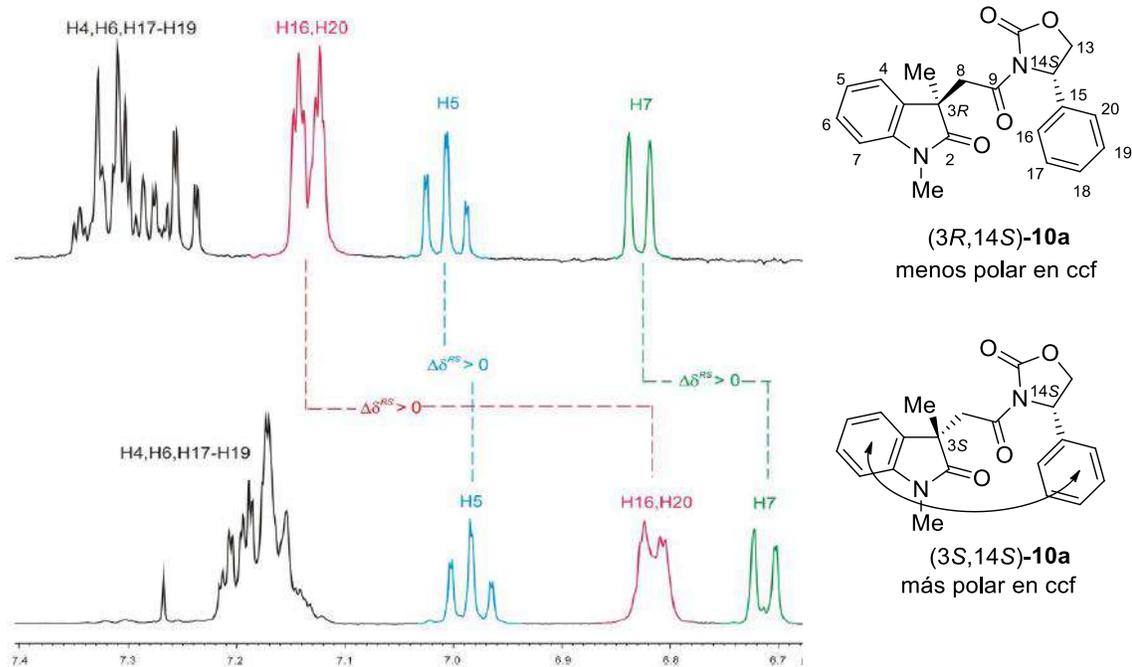


Figura 6. Porción aromática del espectro de RMN de ^1H del par de imidas (3R,14S)- y (3S,14S)-10a.

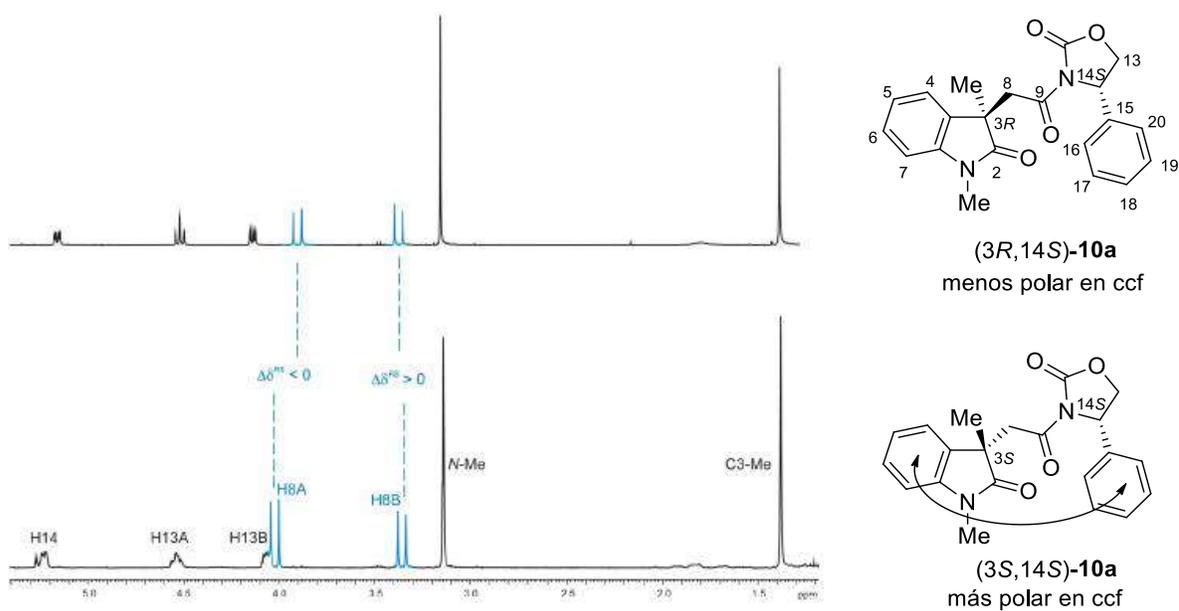


Figura 7. Porción alifática del espectro de RMN de ^1H del par de imidas (3R,14S)- y (3S,14S)-10a.

Lo observado en los espectros de RMN de ^1H se explicó a partir de los modelos conformacionales empíricos mostrados en la figura 8, donde se propone que en el conformero para la imida de mayor polaridad (Figura 8, Trazo B) el anillo del fragmento de la oxazolidinona se orienta frente al anillo del oxindol ejerciendo un efecto de protección diamagnética, lo que ocasiona el desplazamiento de los protones aromáticos H4-7, H16-20 a menores frecuencias, y que en el conformero de las imida de menor polaridad (Figura 8, Trazo A) el fragmento fenilo de la oxazolidinona y el anillo del oxindol se encuentran alejados entre sí y los desplazamientos químicos no se afectan.

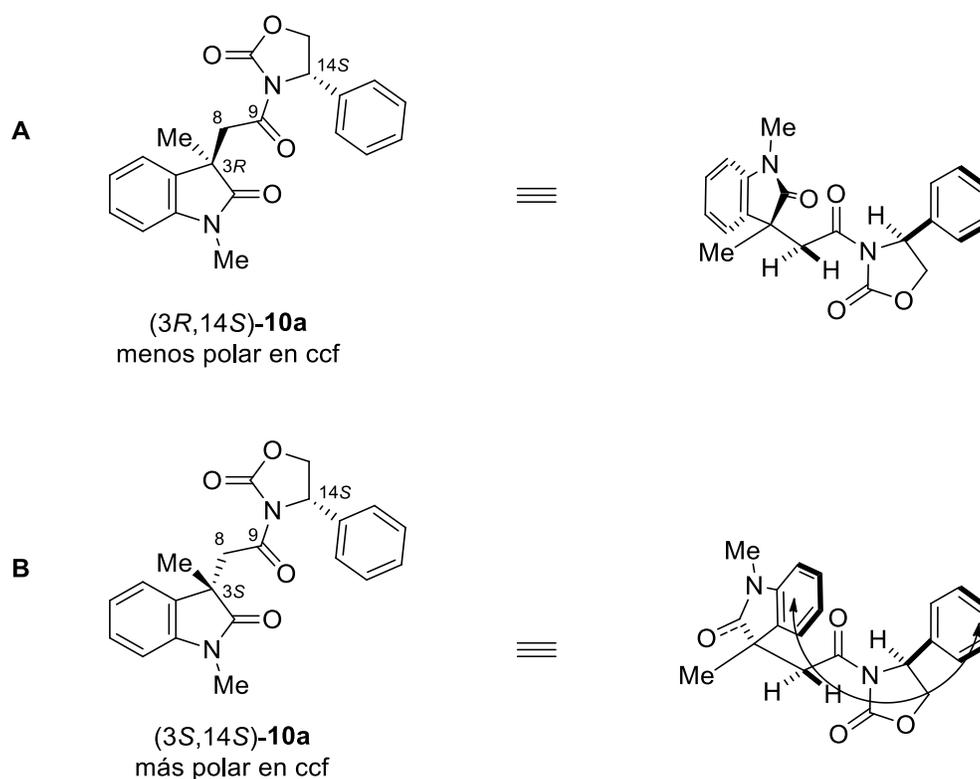


Figura 8. Modelo conformacional empírico propuesto para las imidas (3R,14S)- y (3S,14S)-**10a**.

Con la finalidad de apoyar lo antes propuesto se llevó a cabo el análisis conformacional de ambos diastereoisómeros **10a**, el cual considera que en ambos diastereoisómeros se prefiere una conformación de tipo *anti* entre los grupos C9=O y C11=O debido a que implica menor impedimento estérico comparado con la

conformación de tipo *syn*. Así, la rotación del enlace C8-C9 origina que se formen 3 conformeros mayoritarios para cada diastereoisómero. En ambas imidas **10a** el conformero más abundante debe ser el conformero **I** debido a que presenta menor repulsión estérica entre el oxindol y el fragmento de la oxazolidinona. Para el diastereoisómero (3*S*,14*S*)-**10a** (Figura 9, Trazo B) el conformero **I** muestra al anillo del indol orientado frente al grupo fenilo de la oxazolidinona afectándose mutuamente y originando la protección de sus señales, mientras que para el diastereoisómero (3*R*,14*S*)-**10a**, los anillos están en lados opuestos y no se afectan (Figura 9, Trazo A). Lo anterior se evidenció mediante el estudio conformacional teórico de las imidas **10a** a nivel de teoría de funcionales de la densidad DFT(B3LYP/631G(d))¹⁷ y DFT(B3LYP/DGDZPV).¹⁸ La asignación de la CA determinada mediante RMN de ¹H se confirmó mediante difracción de rayos X, validando así nuestra metodología que muestra a la (*S*)-4-feniloxazolidin-2-ona (**9**) como RDQ para asignar la CA de ácidos oxindolilacéticos análogos **8a-d** mediante RMN de ¹H.¹⁶

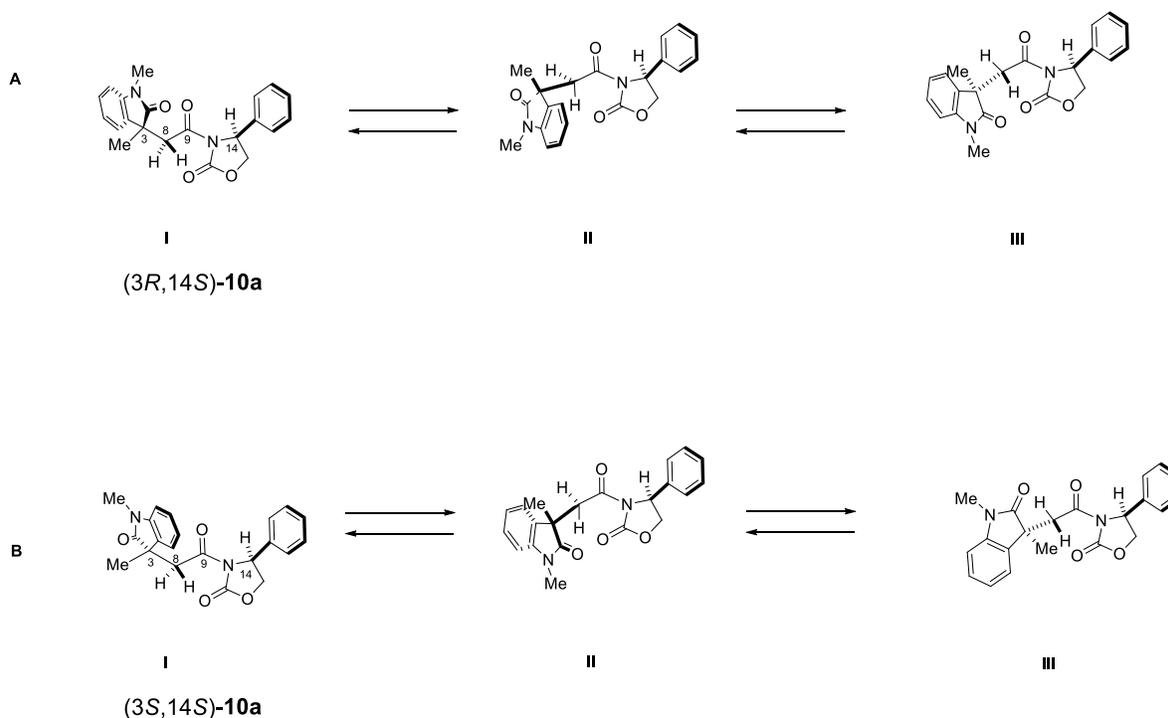
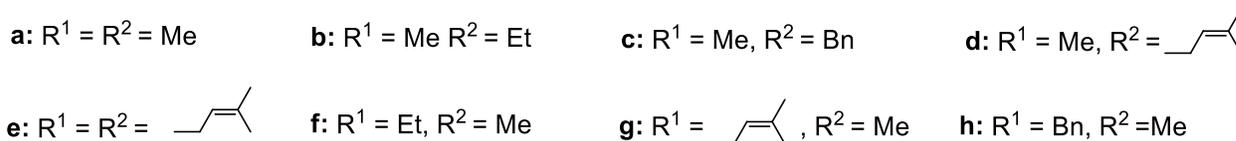
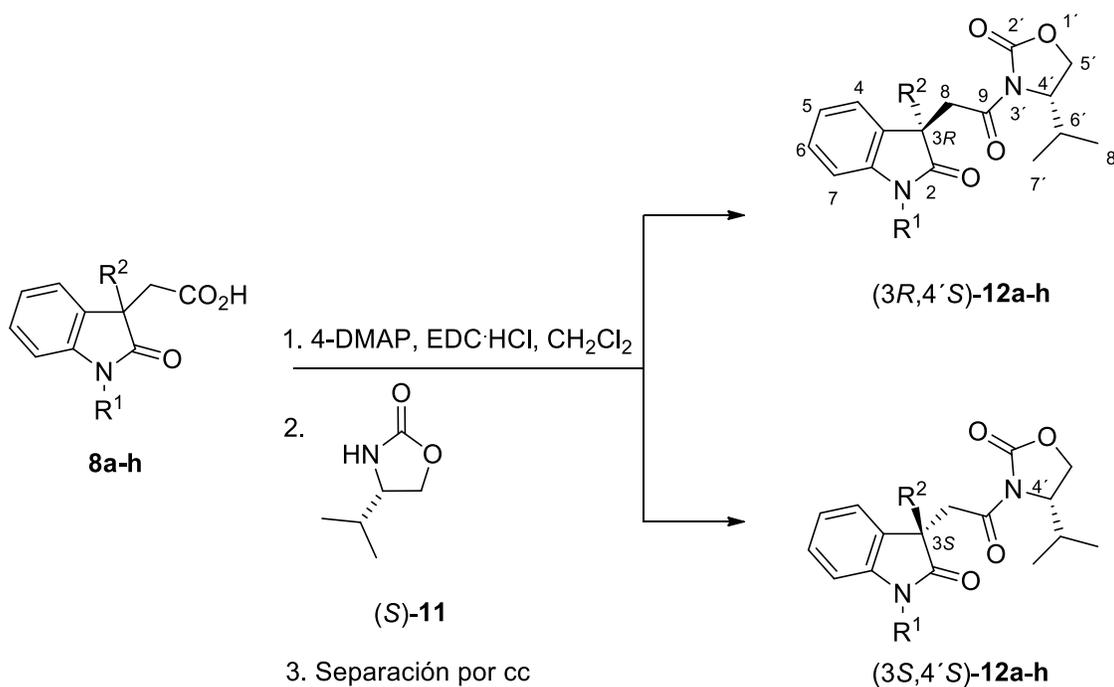


Figura 9. Principales conformeros para las imidas (3*R*,14*S*)- y (3*S*,14*S*)-**10a**.

2.2 Uso de la (S)-4-isopropiloxazolidin-2-ona como RDQ en la asignación de la configuración absoluta de ácidos oxindolilacéticos 1,3-disustituidos.

En el grupo de investigación también se exploró el uso de la oxazolidinona (S)-4-isopropiloxazolidin-2-ona (**11**) para asignar la CA de ácidos oxindólicos 1,3-disustituidos **8a-h** con el objetivo de determinar si una oxazolidinona quiral con un grupo diferente al fenilo, como el isopropilo, que no ejerce efecto anisotrópico, pudiera actuar como RDQ para asignar su CA.¹⁹



Esquema 2. Derivatización de los ácidos racémicos **8a-h**.

Así, los ácidos **8a-h** se derivatizaron con (S)-**11** para obtener los pares de imidas diastereoisoméricas **12a-h** como se indica en el esquema 2. Cada par diastereoisomérico se separó mediante cc. Los espectros de RMN de ¹H de los

pares de imidas **12a-h** se obtuvieron, compararon y analizaron observándose valores positivos de $\Delta\delta^{RS}$ para las señales del grupo isopropilo del fragmento oxazolidinona (H6', Me7' y Me8') (Figura 10).

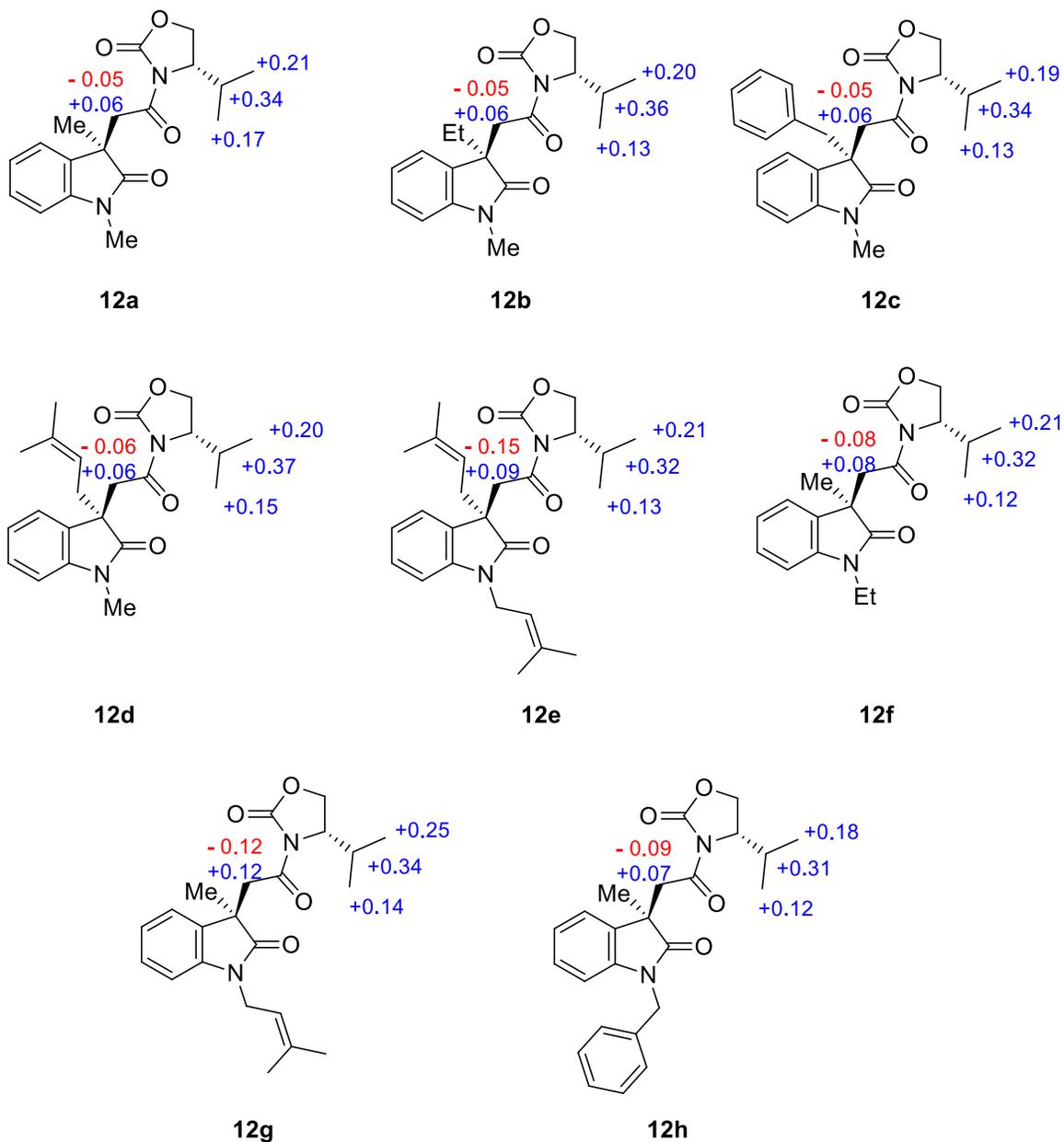


Figura 10. Diferencias de desplazamiento químico $\Delta\delta^{RS}$ de las imidas (3*R*,4'*S*)- y (3*S*,4'*S*)-**12a-h**

En los espectros de RMN de ^1H de los diastereoisómeros (3*S*,4'*S*)-**12a-h** (de mayor polaridad en ccf) las señales de los protones H6', Me7' y Me8' aparecen a

frecuencias menores y se aprecia una señal doble para cada grupo metilo Me7' y Me8', en comparación con lo observado para los diastereoisómeros (3*R*,4'*S*)-**12a-h** (de menor polaridad en ccf). Así también, para todos los diastereoisómeros (3*R*,4'*S*)-**12a-h** las señales de los protones H5'AB y H4' colapsan en una señal ancha, mientras que en los diastereoisómeros (3*S*,4'*S*)-**12a-h** se aprecian las señales de cada protón. Respecto al sistema AB de H8 la apertura de las señales es mayor en las imidas (3*S*,4'*S*)-**12a-h** que en las imidas (3*R*,4'*S*)-**12a-h**. En la figura 11 se muestra a manera de ejemplo los espectros de RMN de ¹H del par de imidas diastereoisoméricas **12a**.

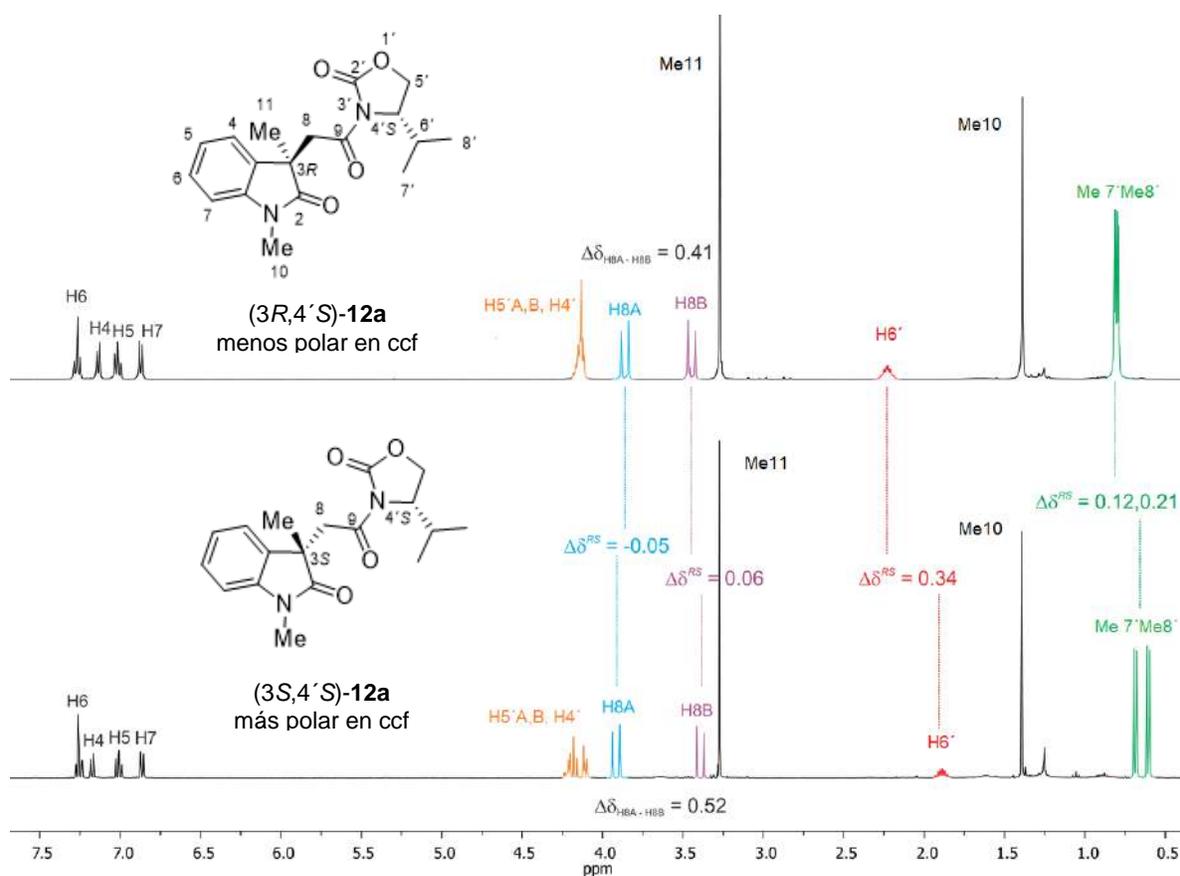


Figura 11. Espectro de RMN de ¹H de las imidas diastereoisoméricas (3*R*,4'*S*)- y (3*S*,4'*S*)-**12a**.

Estos resultados sugieren que en todos los pares de imidas diastereoisoméricas (3*R*,4'*S*)- y (3*S*,4'*S*)-**12a-h** los conformeros más abundantes mantienen el mismo modelo conformacional, donde se propone que en el conformero para la imida (3*S*,4'*S*)-**12a** (de mayor polaridad) (Figura 12, Trazo B) el anillo del oxindol se orienta frente al sustituyente isopropilo del fragmento de oxazolidinona ejerciendo un efecto de protección anisotrópica, lo que ocasiona el desplazamiento de las señales de Me7', Me8' y H6' a menores frecuencias, mientras que en el conformero de la imida de menor polaridad el fragmento isopropilo de la oxazolidinona y el anillo del oxindol se encuentran alejados entre sí y los desplazamientos químicos no se afectan (Figura 12, Trazo A).

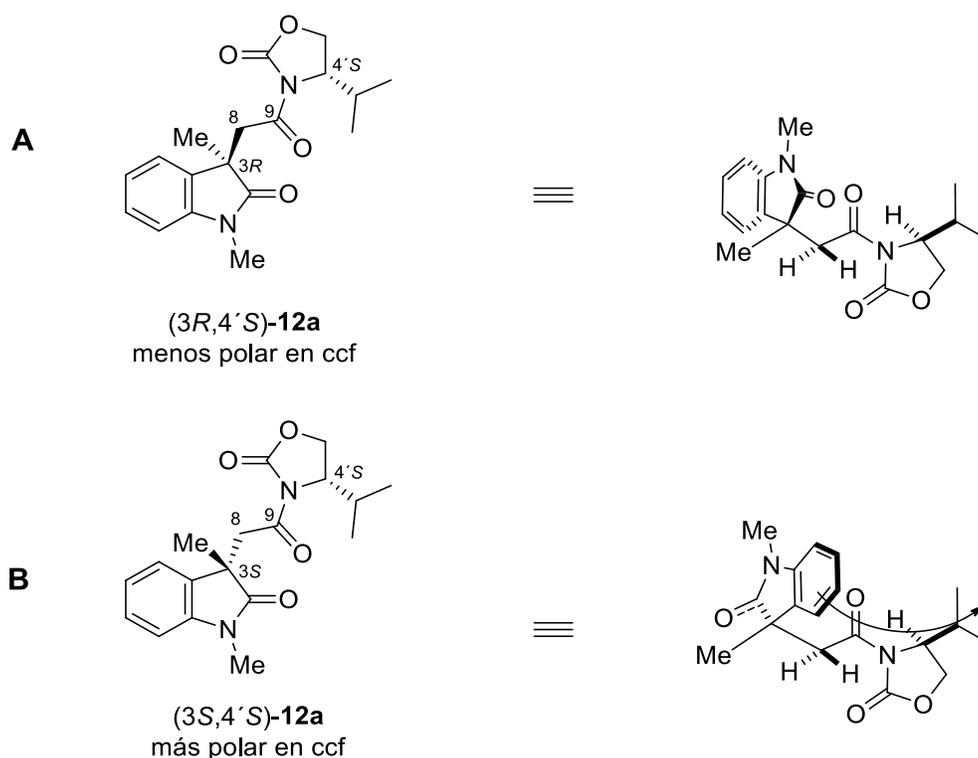


Figura 12. Modelo conformacional empírico propuesto para cada imida (3*R*,4'*S*)- y (3*S*,4'*S*)-**12a**.

Los modelos empíricos se evidenciaron mediante el estudio conformacional teórico de las imidas **12a** a nivel de teoría de funcionales de la densidad DFT(B3LYP/631G(d))¹⁷ y DFT(B3LYP/DGDZPV),¹⁸ validando así nuestra

metodología que muestra a la (*S*)-4-isopropiloxazolidin-2-ona (**11**) como RDQ para asignar la CA de ácidos oxindolilacéticos análogos **12a-h** mediante RMN de ^1H .¹⁹

Al analizar los espectros de RMN de ^1H de los pares diastereoisoméricos **12h** resultó interesante observar que en la imida diastereoisomérica (*3R,4'S*)-**12h** la señal de los protones metilénicos diastereoisotópicos H10 corresponde a un sistema A_2 , mientras que en el diastereoisómero (*3S,4'S*)-**12h** la señal de H10 se presenta como un sistema AB (Figura 13).

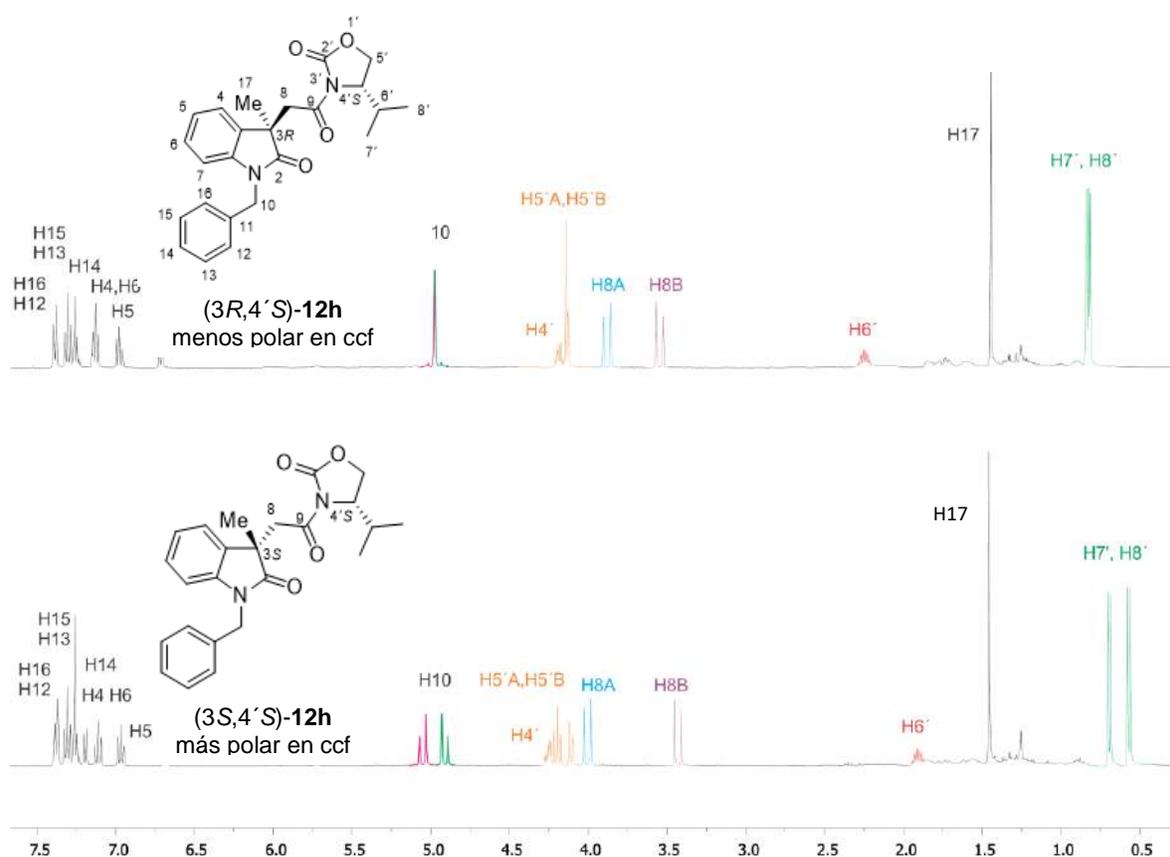


Figura 13. Espectro de RMN de ^1H de las imidas diastereoisoméricas (*3R,4'S*)- y (*3S,4'S*)-**12h**.

En nuestro grupo de investigación se han observado diferencias similares en la apariencia de las señales de pares diastereoisoméricos análogos. En los espectros de RMN de ^1H de las amidas oxindólicas (*3R,11R*)- y (*3S,11R*)-**13** (Figura 14) la

señal de H12 correspondiente a un sistema ABX, es característica para cada uno de los diastereoisómeros y permitiría correlacionarla con su CA. En la oxindolamida con configuración $(3R,11R)$ -**13** la diferencia de desplazamientos químicos entre los protones H12A y H12B ($\Delta\delta_{A-B}$) es mayor, observándose dos señales dobles de dobles próximas entre sí, mientras que en la amida con configuración $(3S,11R)$ -**13** se aprecia una señal doble para ambos protones H12.

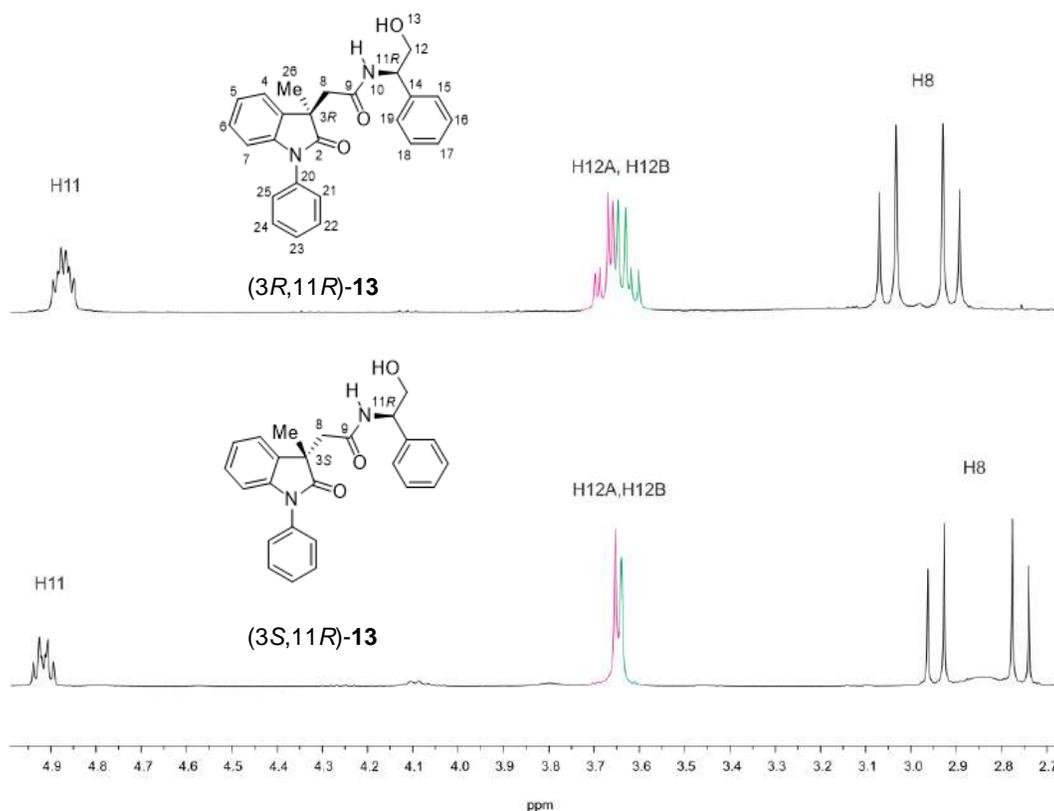


Figura 14. Espectros de RMN de ^1H de las amidas $(3R,11R)$ - y $(3S,11R)$ -**13**.

Así también, los espectros de RMN de ^1H de las amidas diastereoisoméricas indólicas **14** (Figura 15), en las cuales el fragmento amina también es un aminoalcohol, mostraron una variación en las señales correspondientes a los protones AB H12 del sistema ABX.¹⁶ En este caso, para el diastereoisómero $(8S,11R)$ -**14** las señales de H12 presentan una mayor separación ($\Delta\delta_{\text{H12A-H12B}}$) que la que se observa para la amida $(8R,11R)$ -**14**.

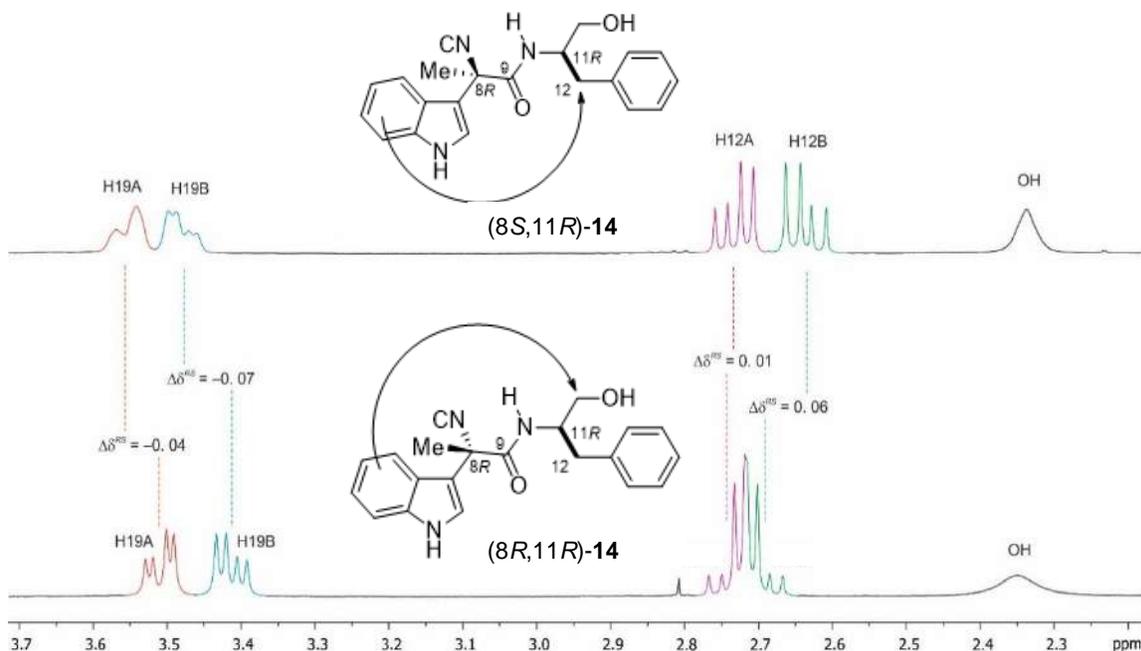


Figura 15. Espectros de RMN de ^1H de las amidas (8*R*,11*R*)- y (8*S*,11*R*)-**14**.

De los ejemplos anteriores y del análisis de los espectros de RMN de ^1H de las imidas diastereoisoméricas (3*R*,4'*S*)- y (3*S*,4'*S*)-**12h** se deduce la posibilidad de poder asignar la CA en una serie de oxindol-oxazolidinonas o indol-oxazolidinonas del tipo de **12h** con sólo observar la apariencia de las señales de los protones AB del sistema ABX ($\Delta\delta_{\text{H10A-H10B}}$ y multiplicidad) en los correspondientes espectros de RMN de ^1H .

3. Justificación.

Debido al continuo interés en el desarrollo de nuevas moléculas que actúen como RDQ para asignar la CA de compuestos quirales biológicamente activos, en nuestro grupo de investigación se ha determinado la CA de derivados oxindólicos mediante RMN de protón usando (*S*)-4-fenil y (*S*)-4-isopropiloxazolidinona como RDQ. Con base en esos resultados y considerando la importante actividad biológica de las oxazolidinonas, en el presente trabajo se propone una nueva metodología para asignar la CA de oxazolidin-2-onas quirales C4' sustituidas mediante RMN de protón usando el ácido 1-bencil-3-metiloxindolilacético (**8h**) (Figura 16) como RDQ a partir del siguiente análisis: si la diferencia en la apariencia de las señales y de desplazamientos químicos (δ) de los protones *N*-bencílicos (H10) observados en el par de oxindol-oxazolidinonas diastereoisoméricas **12h** son resultado del diferente ambiente químico que origina la CA de los centros estereogénicos C3 y C4', entonces este hecho podría utilizarse para asignar la CA de una serie de oxindol-oxazolidinonas del tipo de **12h**, y a su vez determinar la CA del fragmento oxazolidinona, con sólo observar la apariencia de las señales de H10 en el espectro de RMN de protón.

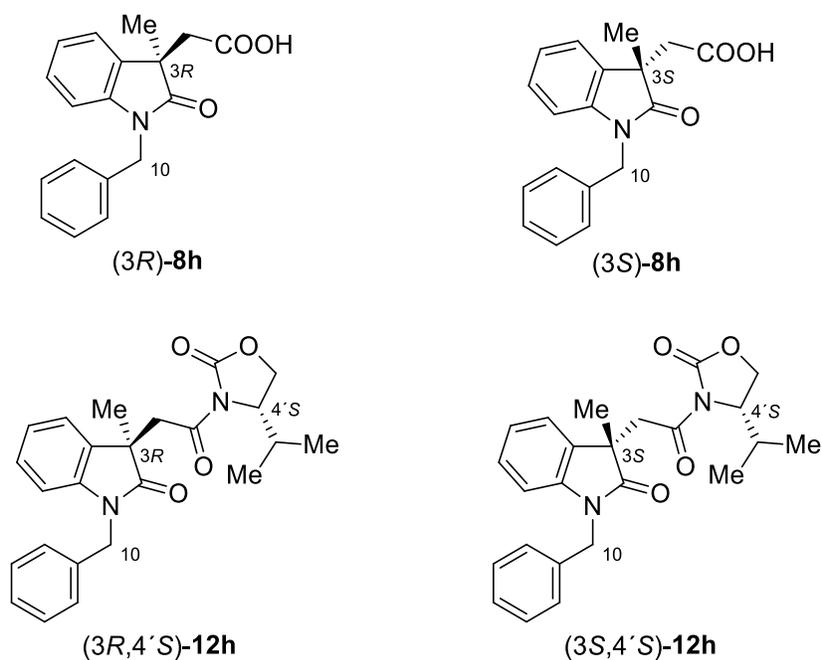


Figura 16. Enantiómeros del ácido 1-bencil-3-metiloindolilacético (**8h**) para asignar la CA de oxazolidinonas del tipo de **12h** mediante RMN de protón.

4. Objetivo general.

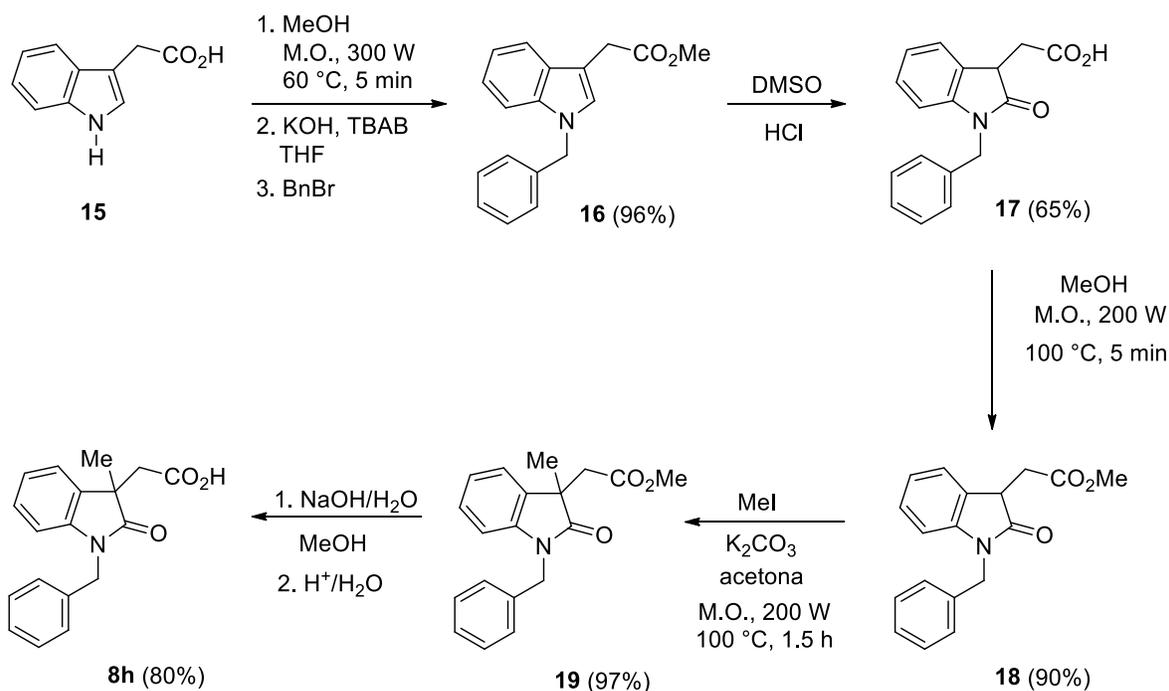
Sintetizar las oxindol-oxazolidinonas **20-24** para explorar el uso del ácido 1-bencil-3-metiloxindolilacético (**8h**) como RDQ que permita asignar la configuración absoluta de oxazolidin-2-onas quirales C4' sustituidas mediante RMN de protón.

4.1 Objetivos específicos.

- 1.- Sintetizar las oxindoloxazolidinonas (3*R*,4'*S*)- y (3*S*,4'*S*)-**20-24**, **12h** a partir del ácido 3-indolilacético (**15**) para obtener sus espectros de RMN de ¹H.
- 2.- Calcular el valor $\Delta\delta_{H10A-H10B}$ a partir de los espectros de RMN de ¹H de las oxindol-oxazolidinonas (3*R*,4'*S*)- y (3*S*,4'*S*)-**20-24** para relacionarlo con la configuración absoluta de los fragmentos de oxindol y oxazolidinona.
- 3.- Llevar a cabo el análisis conformacional de las oxindol-oxazolidinonas (3*R*,4'*S*)- y (3*S*,4'*S*)-**20-24** a nivel de mecánica molecular y teoría de funcionales de la densidad para establecer una relación entre los datos teóricos y experimentales, en cuanto a los conformeros más estables se refiere.

5. Resultados y discusión.

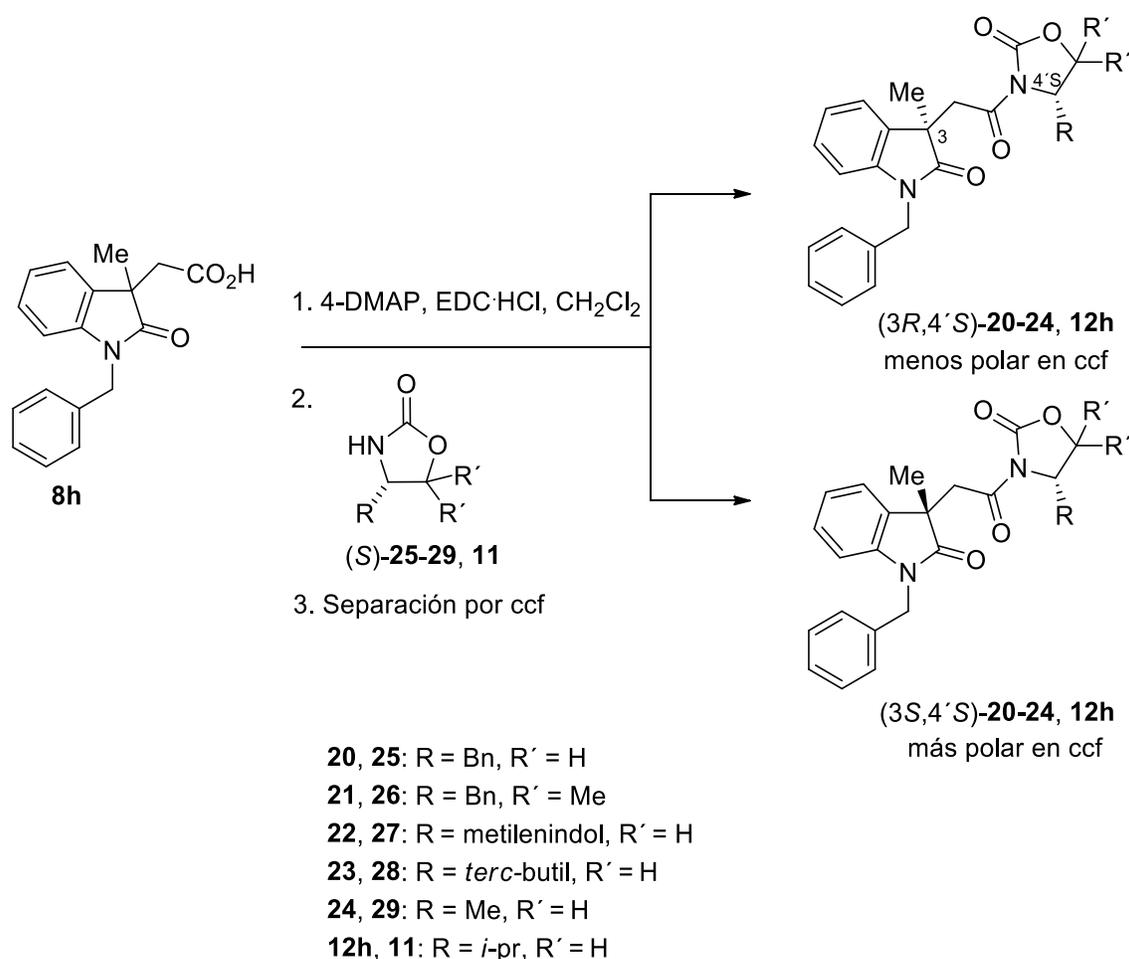
La síntesis del ácido racémico **8h** (Esquema 3) se inició con la esterificación del ácido 3-indolilacético (**15**) con MeOH y radiación de microondas (300 W, 60 °C, 5 min), y la posterior bencilación en N1, primero con KOH y bromuro de tetrabutilamonio (TBAB) en THF, y después con BnBr generando el indol N-bencilado **16** (96%). La oxidación en C2 de **16** se realizó con dimetilsulfóxido (DMSO) y HCl obteniendo el ácido oxindólico N-bencilado **17** (65%). La esterificación de **17** para obtener **18** (90%) se logró con MeOH, H₂SO₄ y radiación de microondas (200 W, 100°C, 5 min). La metilación en C3 del éster **18** se llevó a cabo con K₂CO₃, acetona, MeI y radiación de microondas (200 W, 100 °C, 1.5 h) obteniéndose el éster oxindólico N1,C3 disustituido **19** (97%). Finalmente, la hidrólisis del éster **19** se llevó a cabo con NaOH acuoso en MeOH a 50°C y posterior acidificación con HCl para obtener el ácido oxindolilacético **8h** (80%).



Esquema 3. Síntesis del ácido oxindolilacético **8h**.

Para explorar el uso del ácido **8h** como RDQ se prepararon los pares de oxindol-oxazolidinonas diastereoisoméricas **20-24** como se muestra en el esquema 4. El

ácido oxindolilacético **8h** se trató primero con 4-dimetilaminopiridina (4-DMAP) y clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-carbodiimida (EDC·HCl) y después con cada una de las cinco (*S*)-oxazolidin-2-onas (*S*)-**25-29** generando los correspondientes pares de imidas diastereoisoméricas (*3R,14S*)- y (*3S,14S*)-**20-24**. La separación de las imidas diastereoisoméricas se llevó a cabo por cromatografía en columna rápida (cc) utilizando como fase móvil hexano/AcOEt (4:1) para **20** y **21**, hexano/AcOEt (2:1) para **22** y hexano/AcOEt (3:1) para **23** y **24**.



Esquema 4. Síntesis de oxindol-oxazolidinonas (*3R,4'S*)- y (*3S,4'S*)-**20-24**, **12h**.

Al obtener y comparar los espectros de RMN de ^1H de cada par diastereoisomérico se obtuvieron los valores de diferencias de desplazamientos químicos ($\Delta\delta^{RS} = \delta^R - \delta^S$, donde R y S son los descriptores que aluden a la configuración del centro estereogénico en C3) de las señales de cada par de imidas diastereoisoméricas **20-24** (Figuras 17-21). En todos los casos las imidas **20-24** más polares en ccf muestran que las señales de los protones de los sustituyentes en C4' del fragmento oxazolidinona, protones aromáticos H8',12' para **20** y **21**, H2'' para **22**, la señal simple del grupo *terc*-butilo (Me7'-9') para **23** y la señal de Me6' en **24**, desplazadas a menores frecuencias con respecto a las correspondientes imidas menos polares. También para las imidas **20-22** más polares en ccf, se observa que las señales de los protones bencílicos del fragmento oxazolidinona H6' se encuentran desplazadas a menores frecuencias y con menor separación ($\Delta\delta_{\text{H6}'\text{A}-\text{H6}'\text{B}}$) con respecto a las correspondientes imidas **20-22** menos polares (Figuras 17-19, Tabla 1).

Así también es importante hacer notar que en todos los casos las imidas más polares (3S,4'S)-**20-24** muestran mayor separación entre las señales del sistema AB de H8 ($\Delta\delta_{\text{H8A}-\text{H8B}}$) que la que se observa en los diastereoisómeros menos polares (3R,4'S)-**20-24**, lo cual se puede explicar considerando que uno de los protones H8 se encuentra en la zona de desprotección del grupo carbonilo C2' de la oxazolidinona, mientras que en las imidas menos polares (3R,4'S)-**20-24** dicho protón no se afecta (Figura 17-21, Tabla 1). Los datos de $\Delta\delta^{RS}$ de los pares diastereoisoméricos **20-24**, **12h** se incluyen en la figura 22.

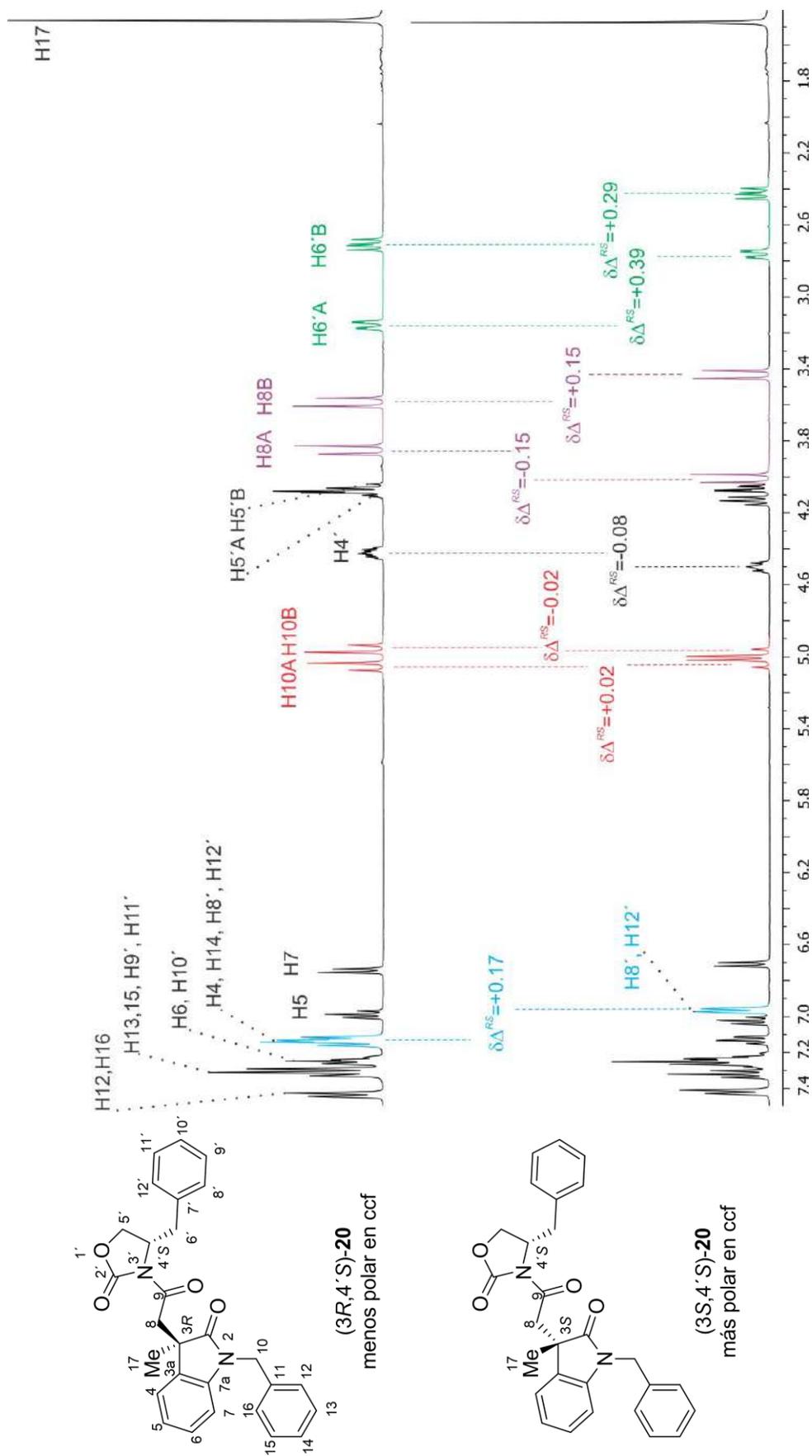


Figura 17. Espectros de RMN de ¹H a 400 MHz en CDCl₃ de las imidas diastereoisoméricas (3R,4'S)- y (3S,4'S)-20.

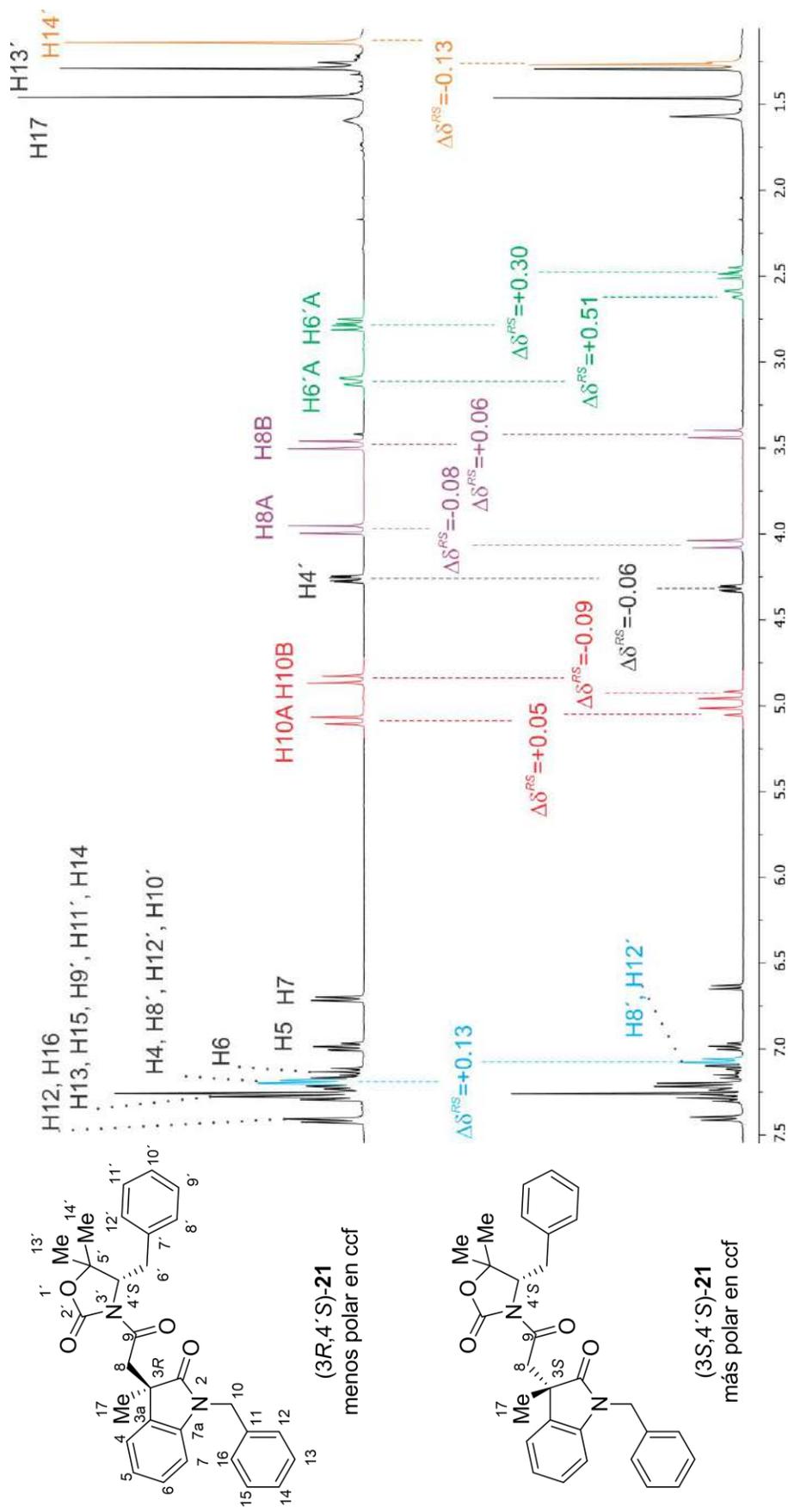


Figura 18. Espectros de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 de las imidas diastereoisoméricas (3R,4'S)- y (3S,4'S)-21.

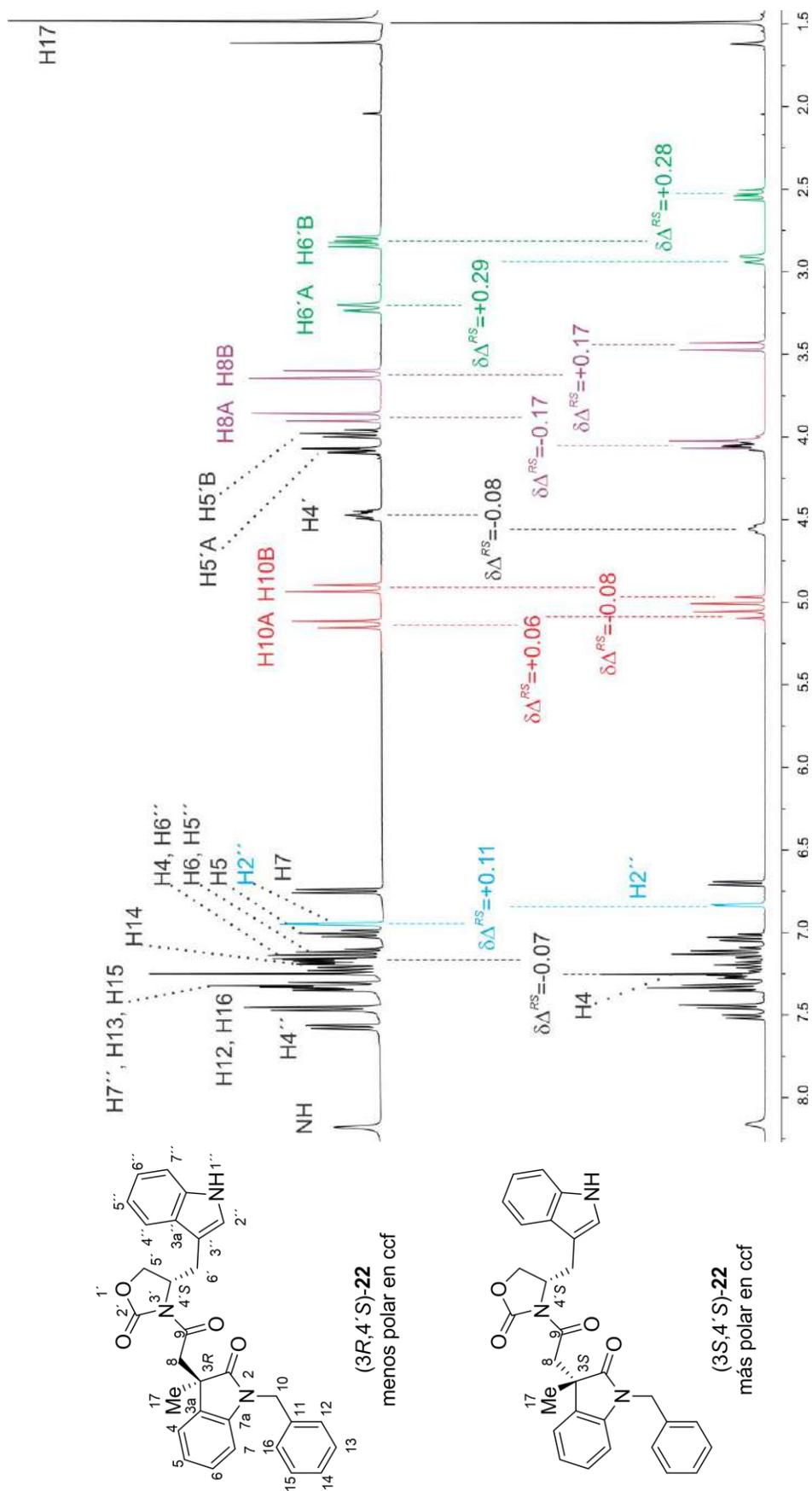


Figura 19. Espectros de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 de las imidas diastereoisoméricas $(3R,4'S)$ -y $(3S,4'S)$ -**22**.

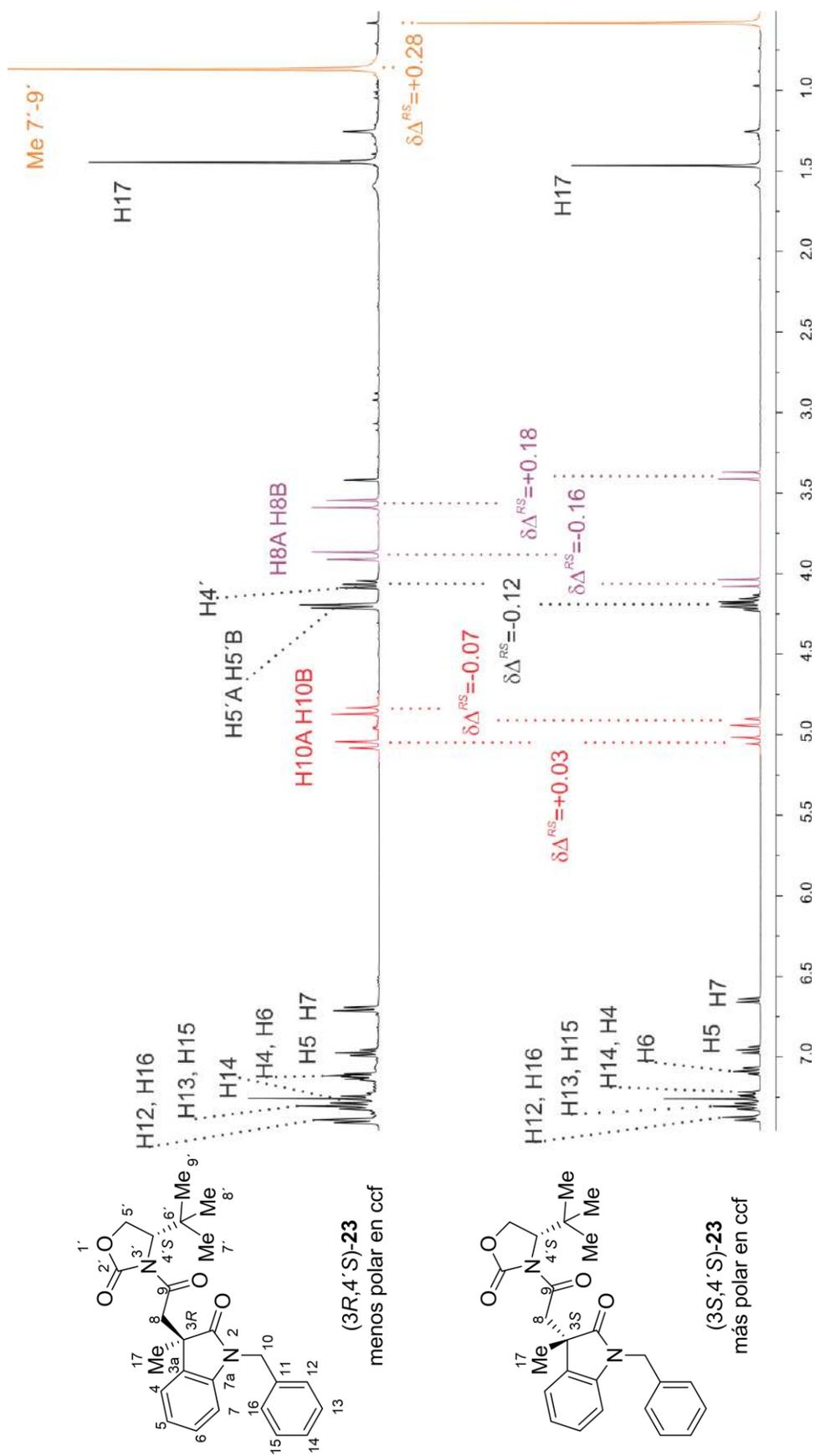


Figura 20. Espectros de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 de las imidas diastereoisoméricas $(3R,4'S)$ - y $(3S,4'S)$ -**23**.

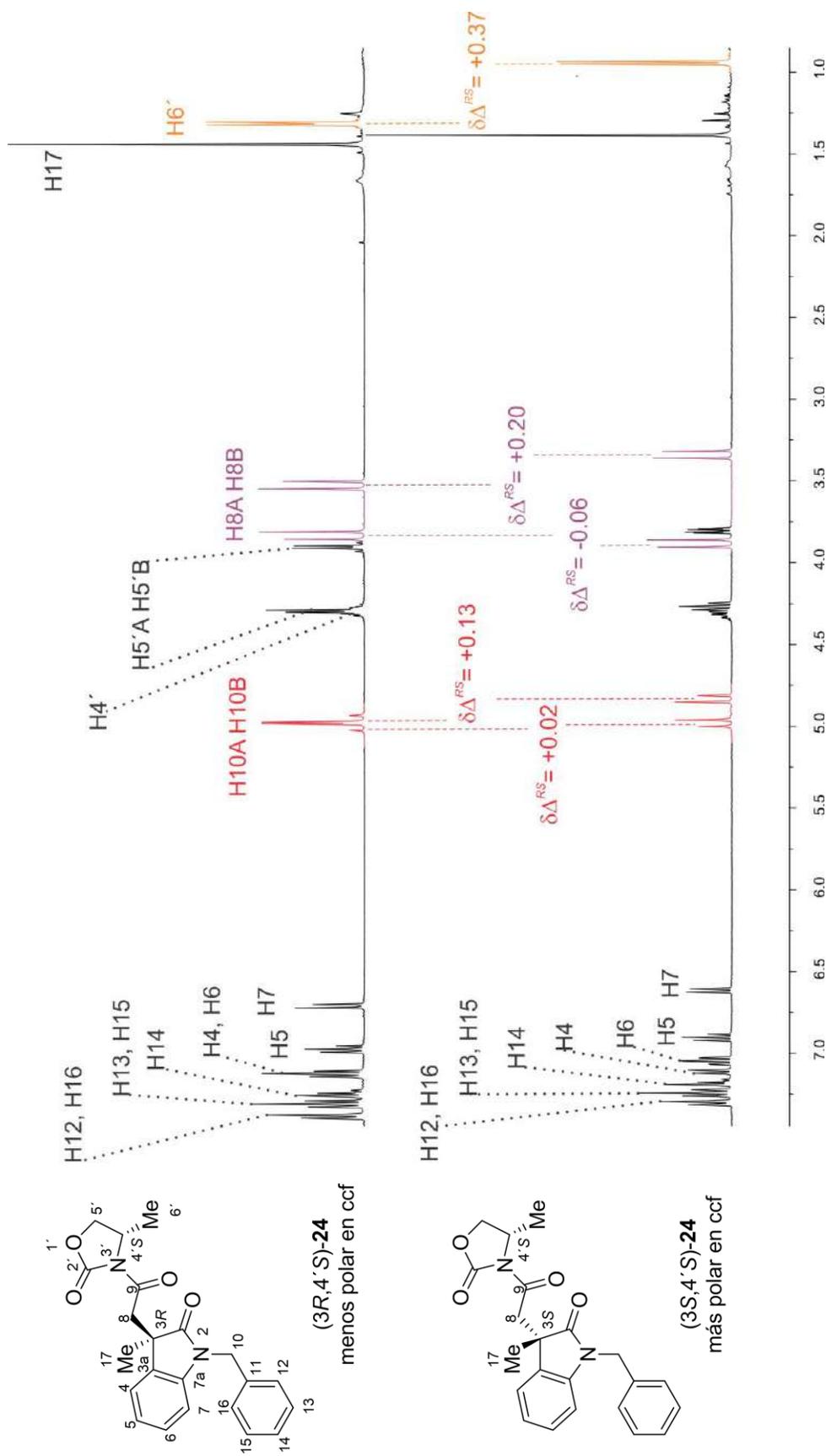


Figura 21. Espectros de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 de las imidas diastereoméricas (3R,4'S)- y (3S,4'S)-**24**.

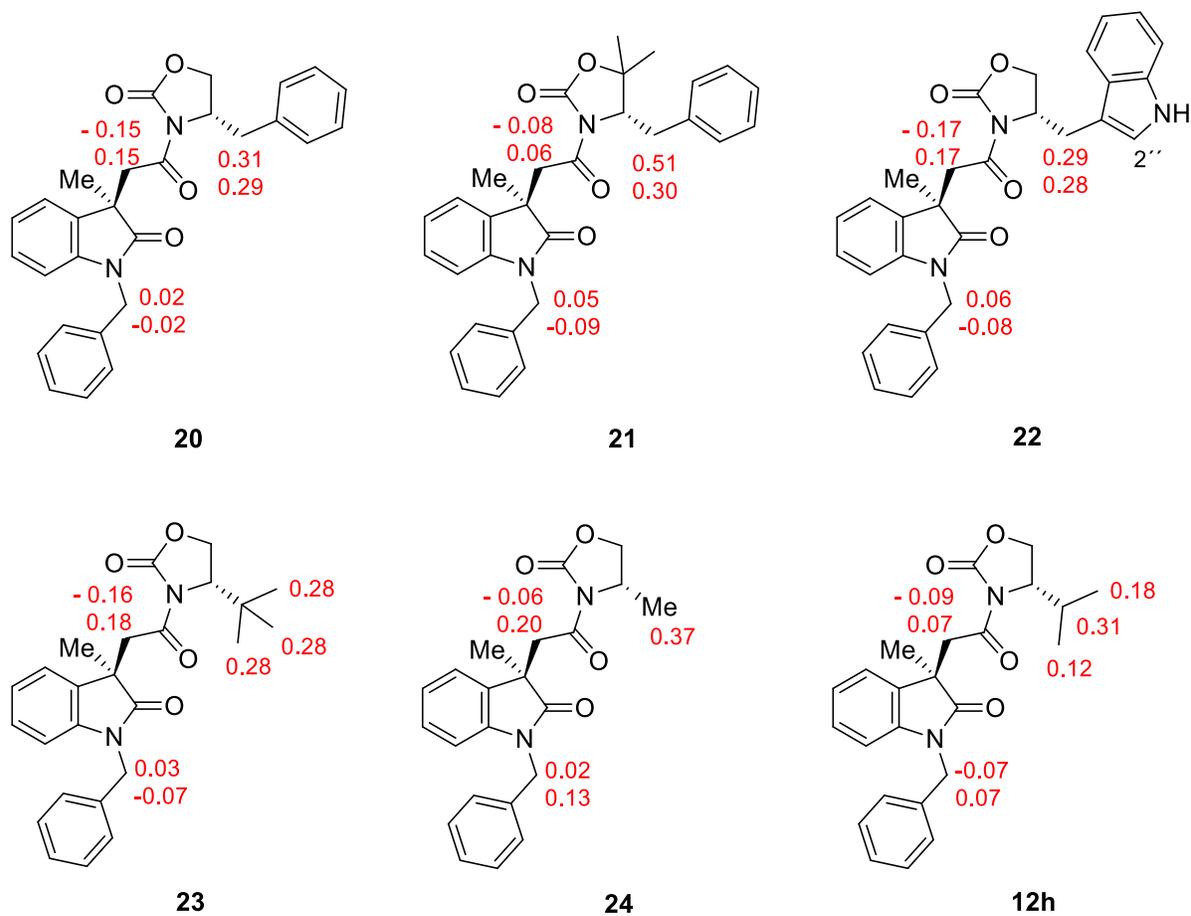


Figura 22. Valores de $\Delta\delta^{RS}$ para H8A, H8B, H10A, H10B y los protones del fragmento oxazolidinona que muestra cada par de imidas (3*R*,4'*S*)- y (3*S*,4'*S*)-**20-24**, **12h**.

Tabla 1. Diferencia de desplazamiento químico (ppm) $\Delta\delta_{H8A-H8B}$, $\Delta\delta_{H10A-H10B}$ y $\Delta\delta_{H6'A-H6'B}$ de las imidas (3*R*,4'*S*)- y (3*R*,4'*S*)-**20-24** y **12h**.

Compuesto	$\Delta\delta_{H8A-H8B}$	$\Delta\delta_{H10A-H10B}$	$\Delta\delta_{H6'A-H6'B}$
20 -(3 <i>R</i> ,4' <i>S</i>)	0.27	0.09	0.44
21 -(3 <i>R</i> ,4' <i>S</i>)	0.49	0.23	0.33
22 -(3 <i>R</i> ,4' <i>S</i>)	0.25	0.22	0.40
23 -(3 <i>R</i> ,4' <i>S</i>)	0.32	0.21	-
24 -(3 <i>R</i> ,4' <i>S</i>)	0.29	0.03	-
12h -(3 <i>R</i> ,4' <i>S</i>)	0.33	-	-
20 -(3 <i>S</i> ,4' <i>S</i>)	0.57	0.05	0.34
21 -(3 <i>S</i> ,4' <i>S</i>)	0.63	0.09	0.12
22 -(3 <i>S</i> ,4' <i>S</i>)	0.59	0.08	0.39
23 -(3 <i>S</i> ,4' <i>S</i>)	0.66	0.11	-
24 -(3 <i>S</i> ,4' <i>S</i>)	0.55	0.14	-
12h -(3 <i>S</i> ,4' <i>S</i>)	0.57	0.14	-

Con base en los valores $\Delta\delta^{RS}$ (Figura 17-22) y en lo establecido en nuestro grupo de investigación para imidas análogas, se proponen los modelos conformacionales empíricos de la figura 23 para el par de imidas **20**, en donde para el diastereoisómero más polar el anillo aromático del oxindol se orienta frente al sustituyente del fragmento oxazolidinona afectando anisotrópicamente sus protones (Figura 23, Trazo B) originando que sus señales se desplacen a menores frecuencias (efecto de protección anisotrópica), lo cual se relaciona con la configuración (3*S*,4'*S*). En el diastereoisómero menos polar, el anillo aromático de oxindol y el sustituyente de la oxazolidinona están en lados opuestos y no se afectan, correspondiendo a una configuración (3*R*,4'*S*).

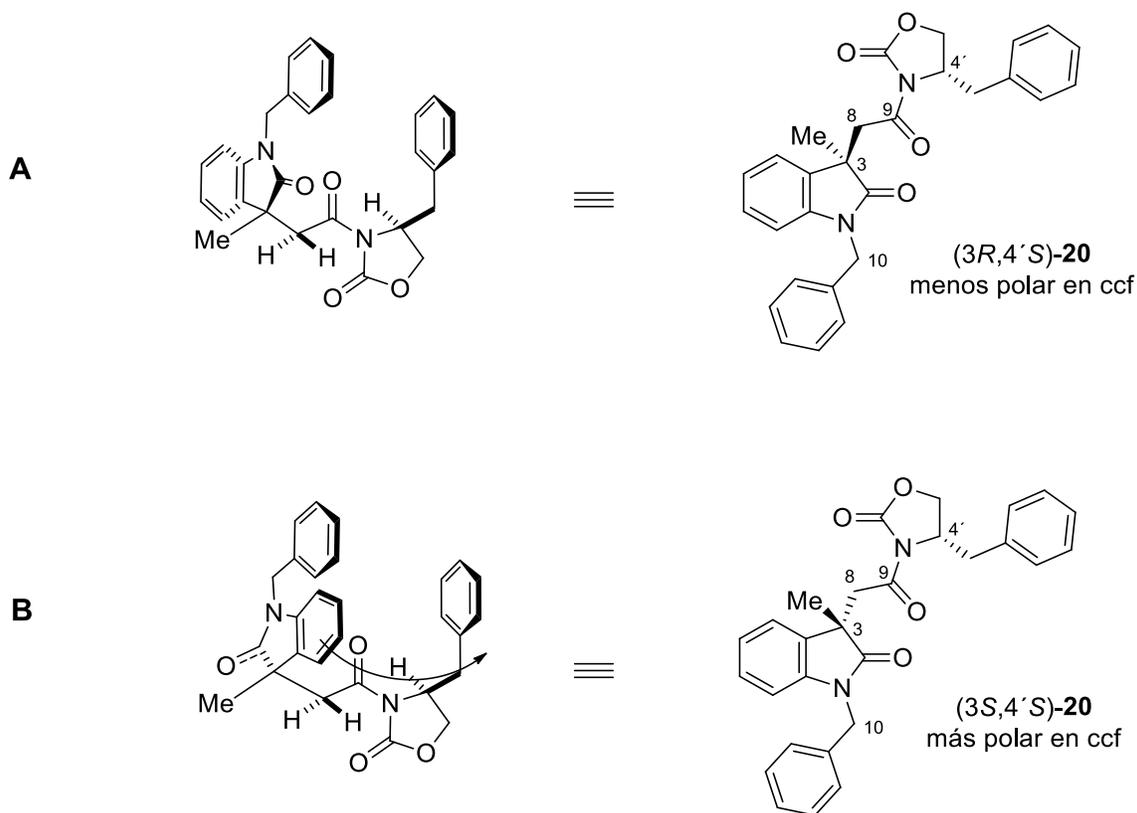


Figura 23. Modelos conformacionales empíricos propuestos para las imidas (3*R*,4'*S*)- y (3*S*,4'*S*)-**20**.

En los espectros de RMN de ^1H de los pares de oxindol-oxazolidinonas diastereoisoméricas **20-23**, sustituidas en C4' con grupos bencilo (**20**, **21**) metilenindol (**22**) y *tert*-butilo (**23**), también se observó que el diastereoisómero (3*R*,4'*S*) de menor polaridad en ccf muestra una mayor separación entre las señales del sistema AB de los protones *N*-bencílicos del fragmento oxindol H10 ($\Delta\delta_{\text{H10A-H10B}}$) (Figuras 17-20, Tabla 1) en comparación con las imidas más polares (3*S*,4'*S*). Sin embargo, en el par de imidas diastereoisoméricas **24** en donde el sustituyente en C4' es un grupo metilo se observa un efecto diferente. En el diastereoisómero de menor polaridad (3*R*,4'*S*)-**24** los protones de las señales de H10 están más próximas entre sí, mientras que en el diastereoisómero de mayor polaridad (3*S*,4'*S*)-**24** dichas señales tienen una mayor separación (Figura 21, Tabla 1). Estos resultados sugieren que en el diastereoisómero (3*R*,4'*S*)-**24** de menor polaridad, al estar los fragmentos indol y oxazolidinona alejados, y estar un grupo metilo en C4'

menos voluminoso permite mayor libertad de giro del grupo *N*-bencilo en el indol que da lugar a diferentes conformeros en donde los protones H10 alejados del fragmento de la oxazolidinona no sufren de un efecto anisotrópico adicional, generando desplazamientos químicos similares para los protones H10, mientras que en el diastereoisómero (3*S*,4'*S*)-**24** de mayor polaridad, donde se propone que los fragmentos indol y oxazolidinona están uno frente al otro, el giro del grupo *N*-bencilo continua restringido observándose un sistema AB con mayor separación para los protones H10.

Lo anterior coincide con lo observado para el par diastereoisomérico de oxindol-oxazolidinona con un grupo isopropilo en C4' **12h** previamente obtenido en nuestro grupo de investigación. De manera similar a lo observado para las imidas **20-24**, los espectros de RMN de ¹H de la imida (3*S*,4'*S*)-**12h** más polar en ccf muestra las señales del sustituyente isopropilo H6', Me7' y Me8' desplazadas a menores frecuencias (efecto anisotrópico de protección ejercido por el fragmento indol) con respecto al diastereoisómero (3*R*,4'*S*)-**12h** menos polar (Figuras 22 y 24). En estas amidas también se observa una mayor separación del sistema AB de H8 ($\Delta\delta_{H8A-H8B}$) en el diastereoisómero de mayor polaridad (3*S*,4'*S*)-**12h** en comparación con el diastereoisómero menos polar (3*R*,4'*S*)-**12h** (Figura 24, Tabla 1). Es importante resaltar que el sistema AB de los protones *N*-bencílicos (H10) del fragmento indol se aprecia claramente en el diastereoisómero (3*S*,4'*S*)-**12h**, mientras que en el diastereoisómero (3*R*,4'*S*)-**12h** dicho sistema casi colapsa en una señal simple para ambos protones H10 (Figura 24), lo cual coincide con lo observado en el par diastereoisomérico **24**.

Además, en los espectros de RMN de ¹H de las imidas **12h** en el diastereoisómero (3*S*,4'*S*)-**12h** se observan dos señales dobles, una para cada metilo del grupo isopropilo, mientras que en el diastereoisómero (3*R*,4'*S*)-**12h** aparece una señal doble para ambos grupos metilo. Esto sugiere que en el diastereoisómero de mayor polaridad (3*S*,4'*S*)-**12h** donde los anillos del indol y oxazolidinona están uno frente a otro, los giros libres de los enlaces C4'-C6' del fragmento oxazolidinona y *N*-C10 en el indol están restringidos, muy probablemente por impedimento estérico,

originando que el grupo metilo del grupo isopropilo y los protones *N*-bencílicos H10 estén fijos y experimenten fuerzas de anisotropía diferentes.

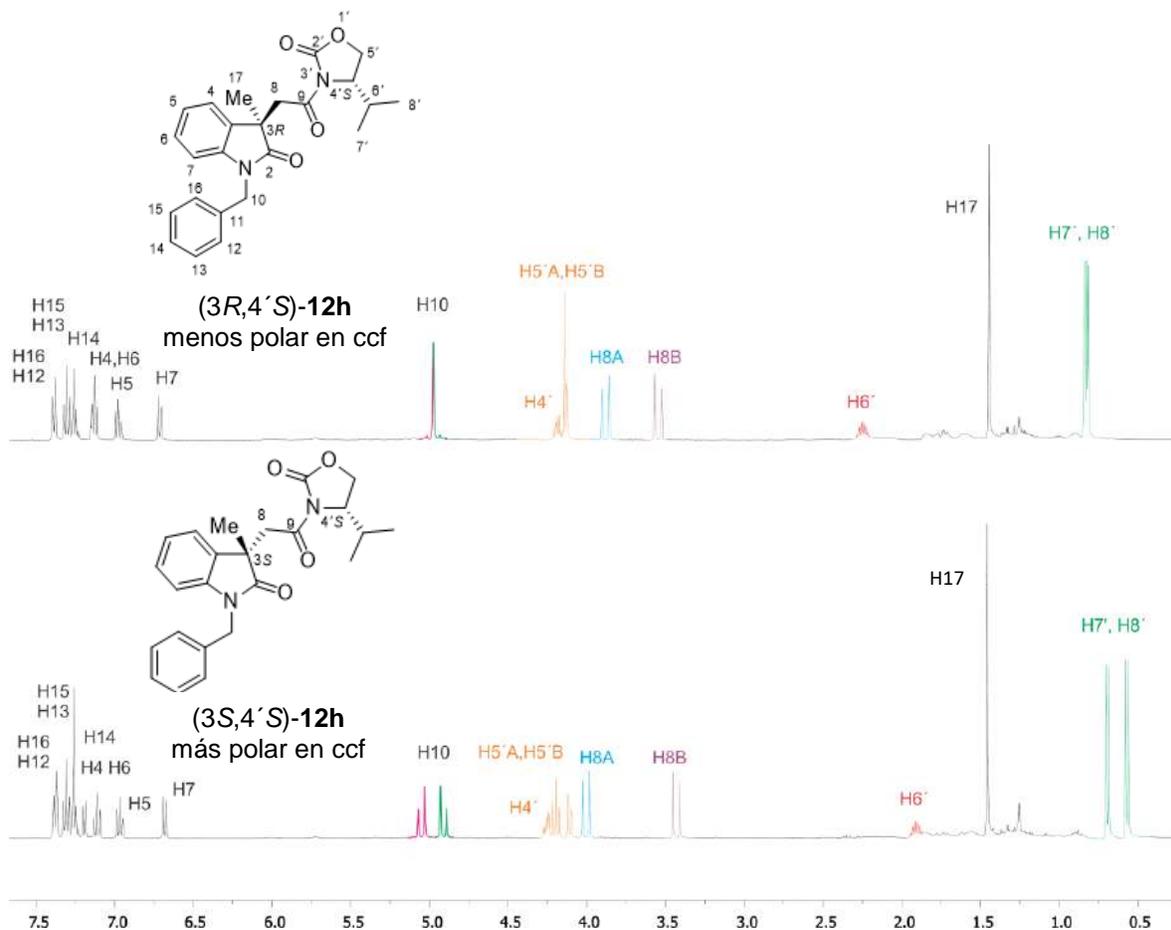


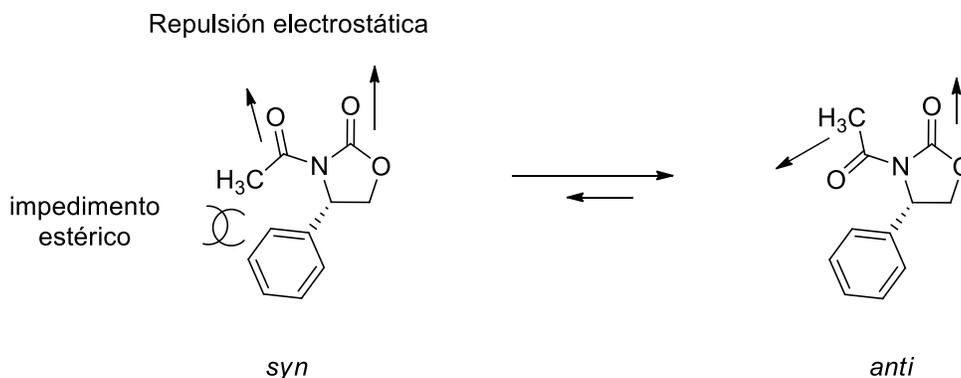
Figura 24. Espectros de RMN de ¹H a 400 MHz en CDCl₃ de las imidas diastereoisoméricas (3*R*,4'*S*)- y (3*R*,4'*S*)-**12h**.

Así, de forma análoga, estos resultados sugieren que en las imidas **24** con un grupo metilo en C4' el giro del enlace *N*-C10 tiene menos libertad de giro en el diastereoisómero más polar (3*S*,4'*S*)-**24** observándose en el espectro de RMN de ¹H un sistema AB para los protones H10, mientras que en el diastereoisómero (3*R*,4'*S*)-**24** la libertad de giro en *N*-C10 es mayor apreciándose en el espectro de RMN de ¹H el sistema AB de H10 colapsando en una señal simple.

Estos resultados también permitirían proponer que para los pares diastereoisoméricos **20-23** con sustituyentes más voluminosos en C4', la libertad de giro del enlace N-C10 está restringido en ambos diastereoisómeros (3*R*,4'*S*) y (3*S*,4'*S*) lo que originaría preferencias conformacionales del grupo N-bencilo para cada uno, donde los protones H10 experimentarían fuerzas de anisotropía también diferentes.

Como se observa en la figura 22, los signos de los valores $\Delta\delta^{RS}$ obtenidos para los sustituyentes en C4' del fragmento oxazolidinona y de los protones H8 muestran sistematicidad, lo que sugiere que tanto los diastereoisómeros (3*R*,4'*S*)-**20-24** y **12h** como los (3*S*,4'*S*)-**20-24** y **12h** adoptan conformaciones similares entre sí.

Para apoyar los modelos conformacionales empíricos propuestos para **20** y considerando el análisis conformacional llevado a cabo en nuestro grupo de investigación para imidas análogas,¹⁶ tomando en cuenta que la conformación más estable en oxazolidinonas N-carbonil sustituidas es aquella en donde los grupos carbonilo C=O_{cíclico} y C=O_{exocíclico} se encuentran orientados en relación *anti* que presenta una menor repulsión electrostática entre ambos carbonilos y un menor efecto estérico entre el sustituyente del grupo carbonilo exocíclico y el sustituyente del fragmento de la oxazolidinona (Esquema 5),²⁰ se propone que para ambos diastereoisómeros los conformeros más abundantes son aquellos donde los átomos C8-C9(=O)-N3'-C4' se encuentran en un mismo plano y los grupos C9=O y C2'=O tienen una disposición *anti*, de tal forma que los sustituyentes en C4' y C8 se proyectan hacia el frente o hacia atrás de dicho plano (Figura 25).



Esquema 5: Preferencia conformacional de oxazolidinonas *N*-carbonil sustituidas.

Es conocido que la barrera rotacional alrededor de un enlace sencillo $\text{CH}_3\text{-C=O}$ es menor que el giro del enlace sencillo N-C=O ,²¹ por lo tanto, como se muestra en la figura 25, la libre rotación entre el C8-C9=O genera tres conformeros principales I-III para ambas amidas diastereoisoméricas (3*R*,4'*S*)- y (3*S*,4'*S*)-**20** (Figura 25). Para ambos diastereoisómeros, el conformero I debe ser el más abundante debido a la menor repulsión estérica entre el oxindol y el anillo de la oxazolidinona. En el conformero I del diastereoisómero (3*S*,4'*S*)-**20** (Trazo B) se da la interacción anisotrópica entre el grupo metilénico de la oxazolidinona y el anillo aromático del oxindol, mientras que el conformero I del diastereoisómero (3*R*,4'*S*)-**20** (Trazo A) dicha interacción no se observa, lo cual coincide con lo observado en RMN.

Posteriormente se llevó a cabo el estudio conformacional teórico del par de imidas diastereoisoméricas **20** usando inicialmente el método de Monte Carlo²² a nivel de mecánica molecular (MMFF94) implementado en el programa Spartan '08 V 1.2.0 con el objetivo de encontrar todos los conformeros que resultan de las interacciones estéricas, encontrando 49 conformeros para la imida (3*R*,4'*S*)-**20** y 56 conformeros para (3*S*,4'*S*)-**20**. Después, estos conformeros fueron optimizados en su geometría utilizando DFT (Teoría de los funcionales de la densidad) a un nivel de teoría B3LYP/6-31G(d),¹⁷ obteniendo también 49 y 56 conformeros para las imidas (3*R*,4'*S*)- y (3*S*,4'*S*)-**20**, respectivamente.

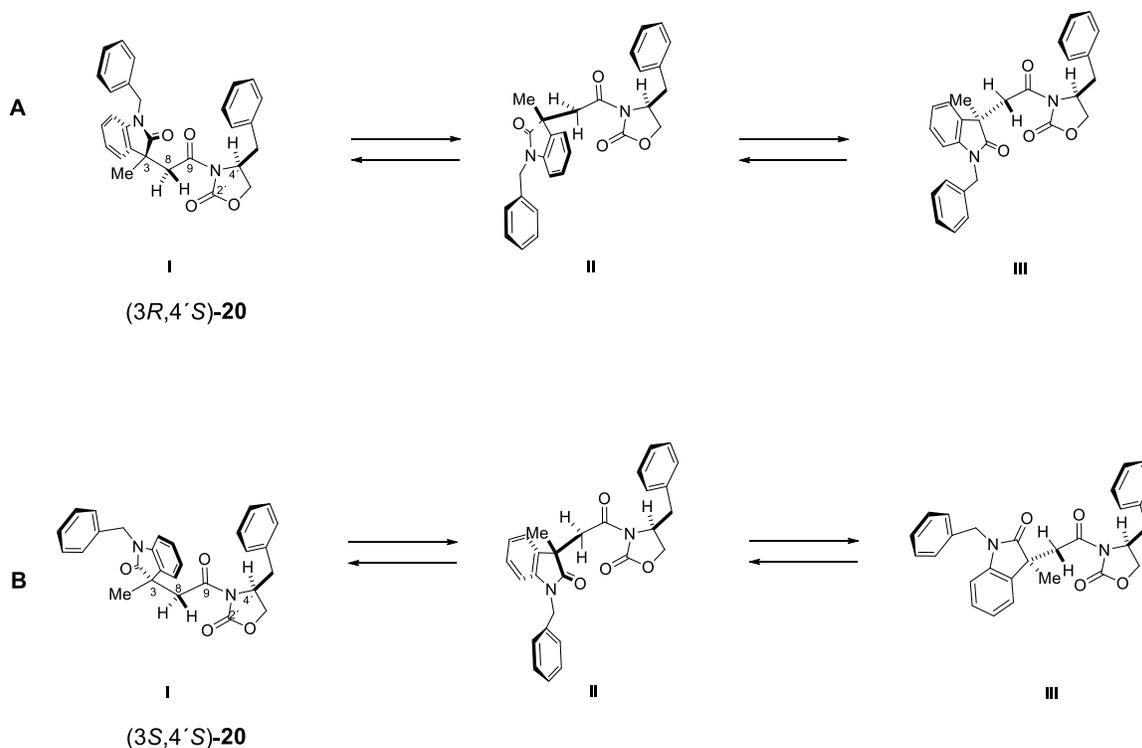


Figura 25. Análisis conformacional de las imidas diastereoisoméricas (3*R*,4'*S*)-y (3*S*,4'*S*)-**20**.

Finalmente, los confórmers obtenidos con el nivel de teoría anterior fueron reoptimizados en su geometría usando un nivel de teoría B3LYP/DGDZVP¹⁸ implementado en el programa Gaussian View 5.0, encontrando 25 confórmers para (3*R*,4'*S*)-**20** y 26 confórmers para (3*S*,4'*S*)-**20** en los rangos de 4.76 y 4.89 kcal/mol. Adicionalmente, el número de confórmers se redujo eliminando aquellos confórmers que tienen una contribución menor al 1% en la distribución conformacional, encontrando 10 confórmers para (3*R*,4'*S*)-**20** y 8 confórmers para (3*S*,4'*S*)-**20** con rangos de energía de 1.51 y 1.36 kcal/mol que representan una población del 97.92% y 97.24%, respectivamente. En las figuras 26 y 27 se muestran las estructuras de los 10 y 8 confórmers de menor energía para los diastereoisómeros (3*R*,4'*S*)- y (3*R*,4'*S*)-**20**, respectivamente, obtenidos mediante cálculos de DFT a un nivel de teoría B3LYP/DGDZVP.¹⁸

Como se observa en las figuras 26 y 27 todos los confórmeros muestran la disposición *anti* entre los carbonilos C9=O y C2'=O como la conformación más estable en el fragmento oxazolidinona, tal como se ha establecido en estudios previos,²⁰ siendo la rotación libre alrededor de los enlaces sencillos C8-C9=O, C8-C3, N1-C10, C3-C17 y C6'-C7' los procesos dominantes.¹⁶ Para la imida (3*R*,4'*S*)-**20** (Figura 26) los confórmeros representativos **20A-C** que contribuyen con el 73.7%, muestran que el anillo aromático del fragmento oxindol se encuentra alejado del sustituyente bencilo del fragmento oxazolidinona, evitando el efecto de protección anisotrópica, lo cual coincide con lo observado en RMN de ¹H. Además, dichos confórmeros coinciden con los confórmeros propuestos en la figura 25, donde el anillo aromático del oxindol se encuentra completamente alejado del fragmento de la oxazolidinona. Es importante mencionar que se observa una mayor contribución del confórmero **III** (Figura 25, Trazo A) [confórmeros **20A,C-E,I** (67.86%)] con respecto del confórmero **I** [confórmeros **20B,F-H,J** (30.02%)] inicialmente propuesto como mayoritario, mientras que el confórmero **II** no se favorece. Con respecto a los protones *N*-bencílicos H10 se observa que en todos los confórmeros **20A-J** uno de los protones H10 aparece eclipsado con el grupo carbonilo C2 del indol similar a un efecto de tensión de tipo 1,3-alílico, originando que dichos protones H10 presenten efectos anisotrópicos diferentes, lo cual se observa en RMN de ¹H en donde se aprecia un sistema AB para estos protones.

Para la imida (3*S*,4'*S*)-**20** los confórmeros **20A,C,D,F,H** que contribuyen con el 62.11% muestran el anillo de oxindol frente al anillo de oxazolidinona afectando anisotrópicamente sus protones H4', H5' y los del grupo bencilo en C4' lo que provocaría su desplazamiento químico a frecuencias menores, tal y como se observa en los espectros de RMN de ¹H. Para este diastereoisómero (3*S*,4'*S*)-**20** se observa una mayor contribución del confórmero **I** [confórmeros **20A,C,G,H** (50.25%)] como se había propuesto (Figura 25, Trazo B) con respecto del confórmero **II** [confórmeros **20B,D,E,F** (47 %)], mientras que el confórmero **III** no se favorece. Así también, similar a lo observado en el diastereoisómero (3*R*,4'*S*)-**20**, para todos los confórmeros **20A-H** del diastereoisómero (3*S*,4'*S*)-**20** uno de los protones H10 aparece eclipsado con el grupo carbonilo en C2 (Figura 27).

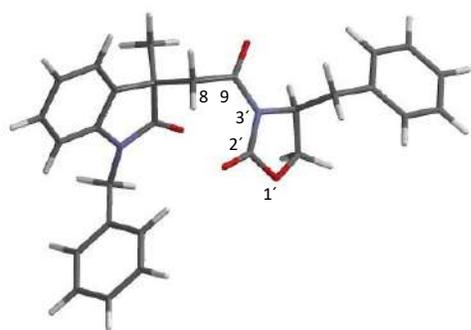
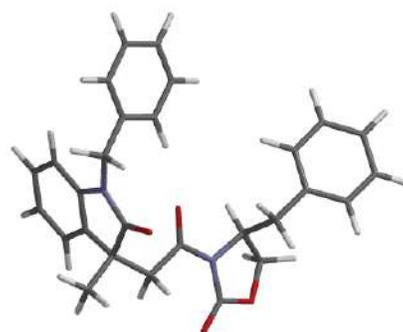
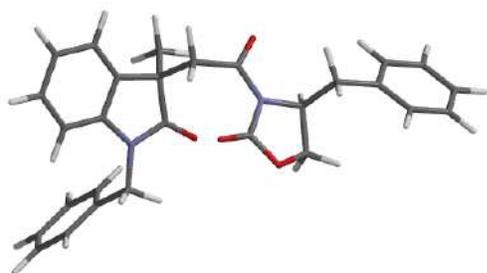
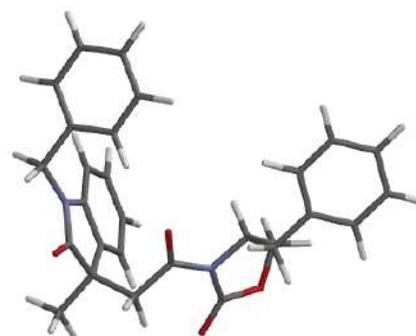
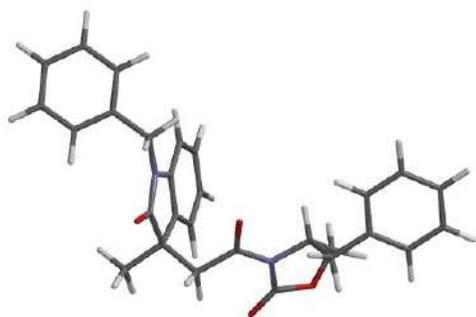
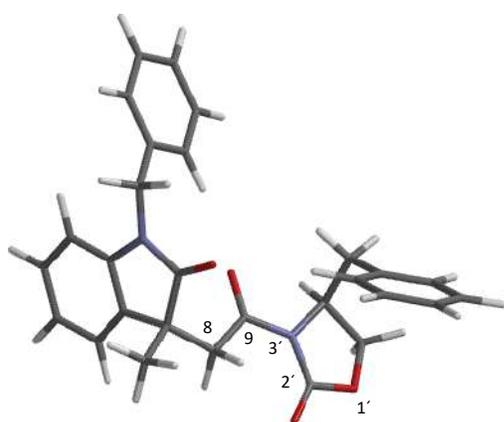
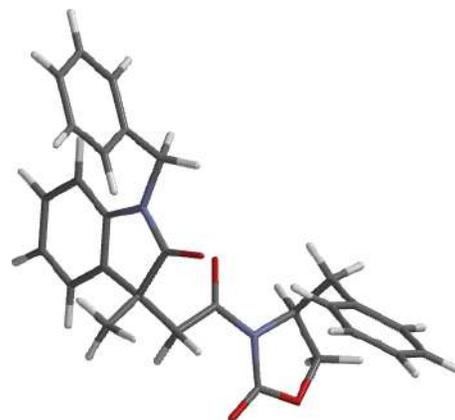
**20-A** (42.10%)**20-B** (20.53%)**20-C** (11.04%)**20-D** (9.63%)**20-E** (3.48%)**20-F** (3.48%)

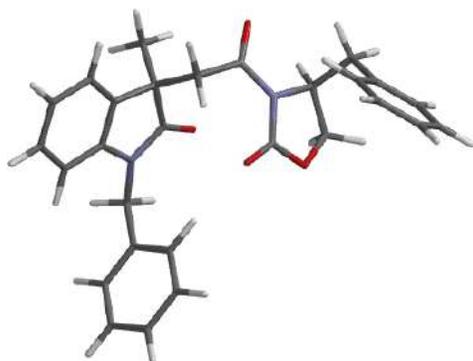
Figura 26. Estructuras de los 10 conformeros de menor energía del diastereoisómero (3*R*,4'*S*)-**20** obtenidos mediante cálculos DFT a un nivel de teoría B3LYP/DGDZVP.



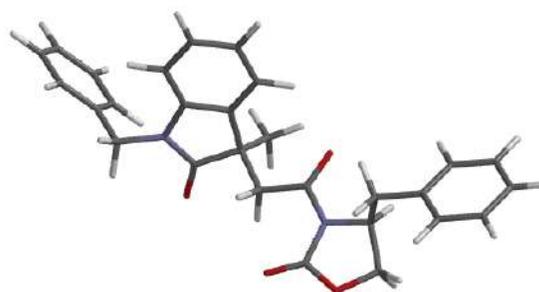
20-G (2.70%)



20-H (1.80%)



20-I (1.61%)



20-J (1.51%)

Figura 26. (Continuación).

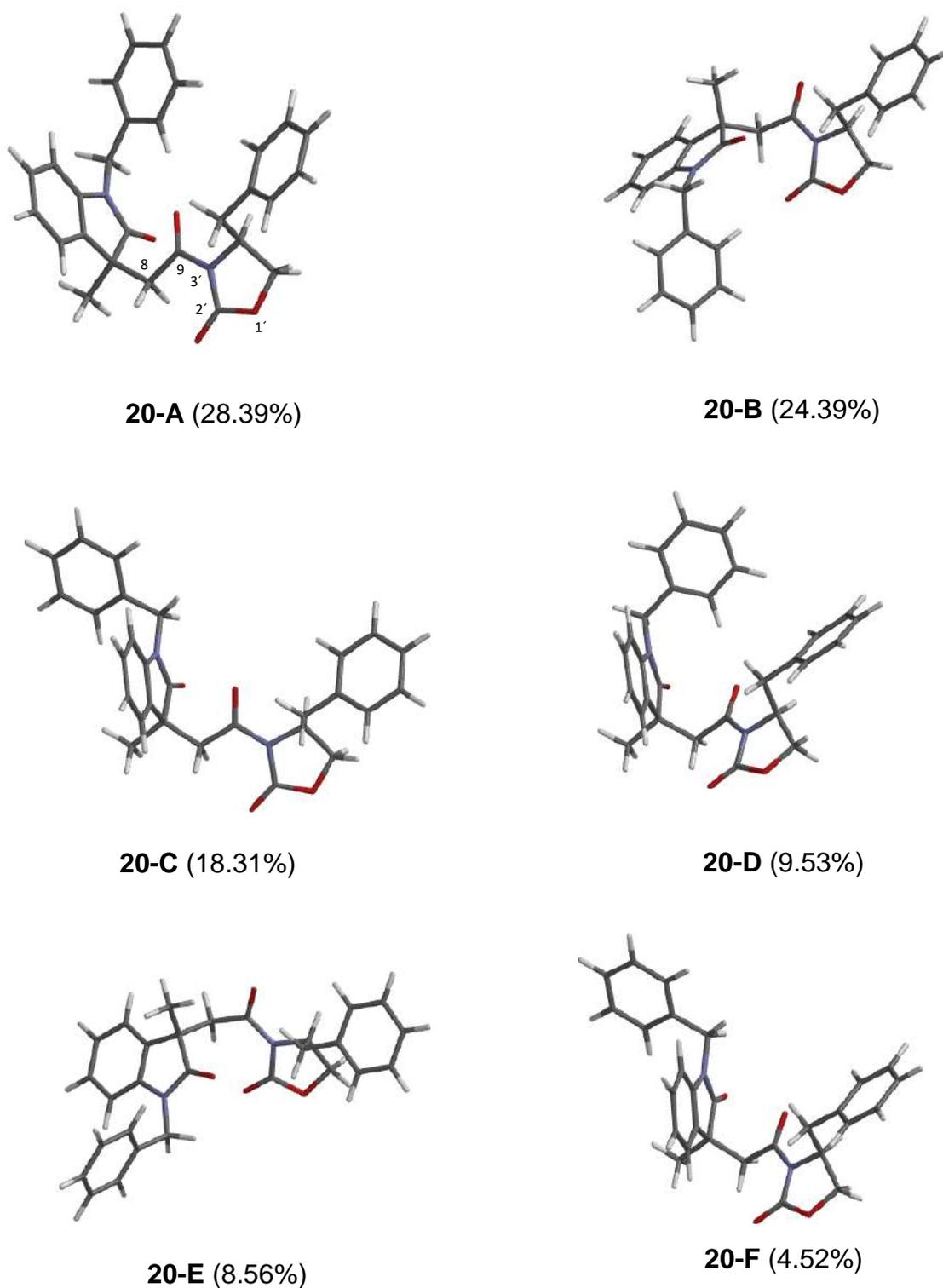


Figura 27. Estructuras de los 8 conformeros de menor energía del diastereoisómero (3S,4'S)-**20** obtenidos mediante cálculos DFT a un nivel de teoría B3LYP/DGDZVP.

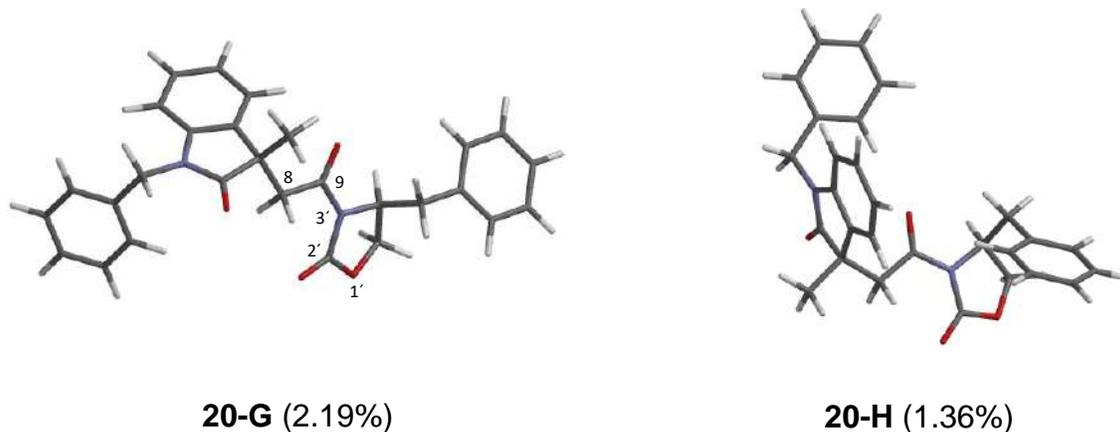


Figura 27. (Continuación).

Debido a la diferencia que se observó en los espectros de RMN de protón en la apariencia de las señales de los protones bencílicos H10 entre los pares de oxindoloxazolidinonas **24** y **20-23** conteniendo un grupo metilo y grupos bencilo o metilenindol en C4', respectivamente, se decidió también llevar a cabo el estudio conformacional teórico de los pares de imidas diastereoisoméricas (3*R*,4'*S*)- y (3*S*,4'*S*)-**24**. Así, usando el método de Monte Carlo²² a nivel de mecánica molecular (MMFF94) se encontraron 22 y 29 conformeros para (3*R*,4'*S*)- y (3*S*,4'*S*)-**24**, respectivamente. Después, los conformeros se optimizaron en su geometría utilizando DFT a un nivel de teoría B3LYP/6-31G(d)¹⁷ obteniendo el mismo número de conformeros para ambas imidas, los cuales se reoptimizaron usando el nivel de teoría B3LYP/DGDZVP,¹⁸ encontrando 14 conformeros para (3*R*,4'*S*)-**24** y 13 conformeros para (3*S*,4'*S*)-**24** en los rangos de 4.68 y 4.51 kcal/mol. Adicionalmente, el número de conformeros se redujo eliminando aquellos conformeros que tienen una contribución menor al 1% en la distribución conformacional, encontrando 9 conformeros para (3*R*,4'*S*)-**24** (Figura 28) y 7 conformeros para (3*S*,4'*S*)-**24** (Figura 29) con rangos de energía de 1.95 y 1.83 kcal/mol que representan una población del 99.66% y 99.03%, respectivamente.

En las figuras 28 y 29 se observa que de forma similar a los conformeros de las imidas **20** todos los conformeros de las imidas **24** adquieren una disposición *anti*

entre los carbonilos C9=O y C2'=O como la conformación más estable en el fragmento oxazolidinona observándose también que la rotación libre alrededor de los enlaces sencillos C8-C9=O, C8-C3, N1-C10, C3-C17 y C6'-C7' son los procesos dominantes. Para la imida (3*R*,4'*S*)-**24** (Figura 28) los confórmeros representativos **24A-C** que representan el 65%, muestran que el anillo aromático del oxindol se encuentra alejado del grupo metilo del sustituyente oxazolidinona, evitando el efecto de protección anisotrópica, lo cual coincide con lo observado en los espectros de RMN de ¹H, tal y como se observa para la imida (3*R*,4'*S*)-**20**. También, para esta imida (3*R*,4'*S*)-**24** el confórmero **III** (Figura 25, Trazo A) es el mayoritario [confórmeros **24A,E-G** (52.14%)] con respecto del confórmero **I** [confórmeros **24B-D,H,I** (47.39%)] y el confórmero **II** no se favorece.

Para la imida (3*S*,4'*S*)-**24** los confórmeros **24A,C,D** con una representación del 69.41 % muestran el anillo de oxindol frente al anillo de oxazolidinona originando el efecto de protección anisotrópica sobre sus protones y el sustituyente metilo en C4', lo que provoca el desplazamiento químico de sus señales a frecuencias menores, tal y como se observa en RMN de ¹H. Para esta imida (3*S*,4'*S*)-**24** el confórmero **I** es el principal [confórmeros **20A,C,D,F,G** (72.96%)] seguido del confórmero **III** [confórmero **20B** (19.15 %)] y del confórmero **II** [confórmero **20E** (6.9 %)] que es el minoritario (Figura 25, Trazo B).

Así también, de manera similar a lo observado para las imidas **20**, todos los confórmeros de las imidas (3*R*,4'*S*)- y (3*S*,4'*S*)-**24** muestran que uno de los protones H10 aparece eclipsado con el grupo carbonilo C2.

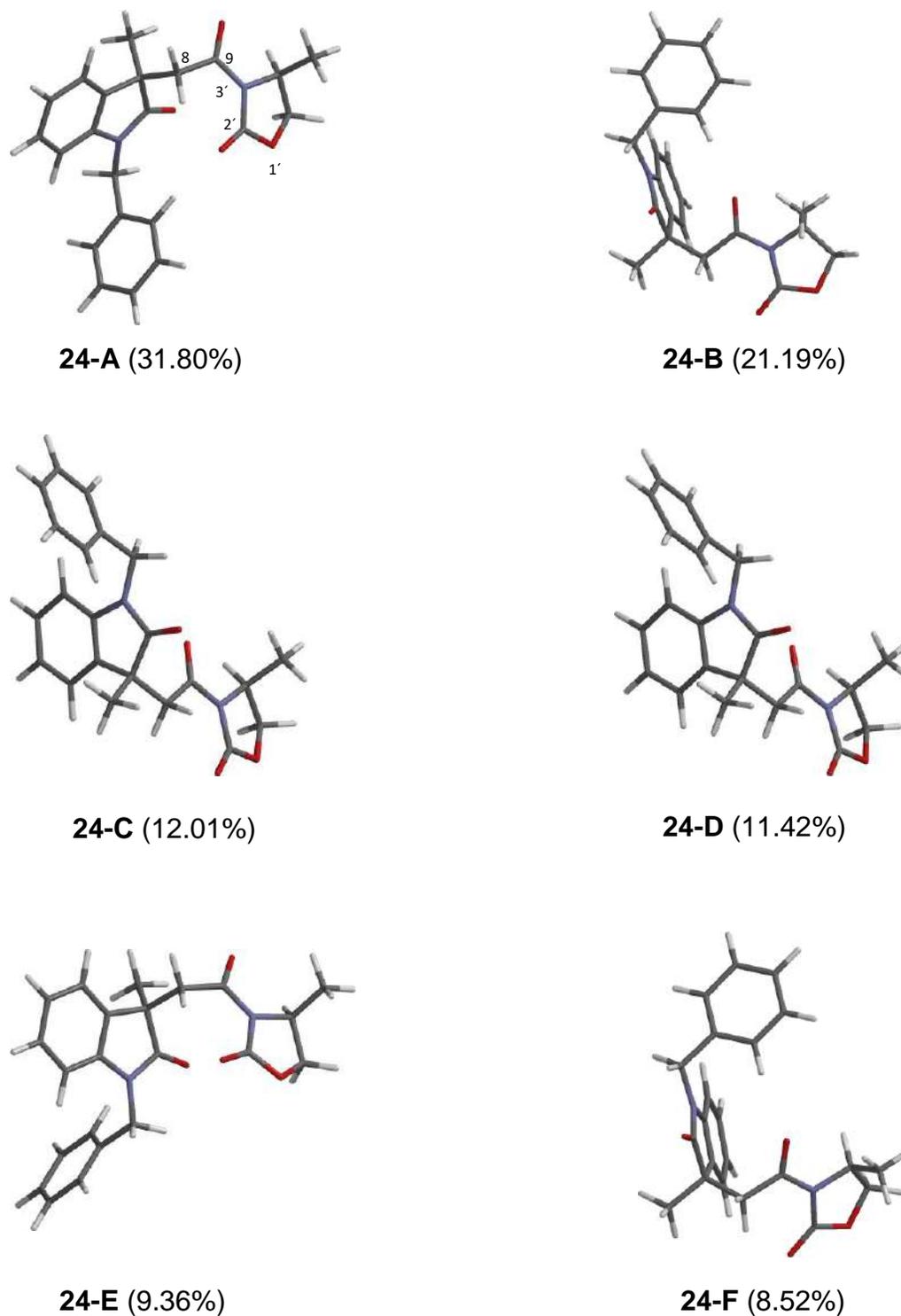
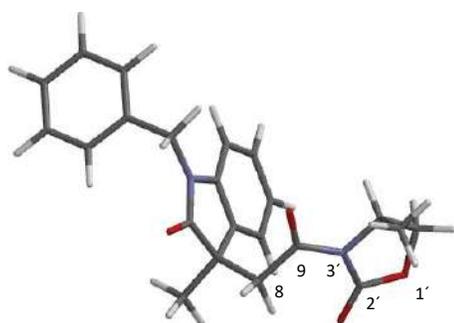


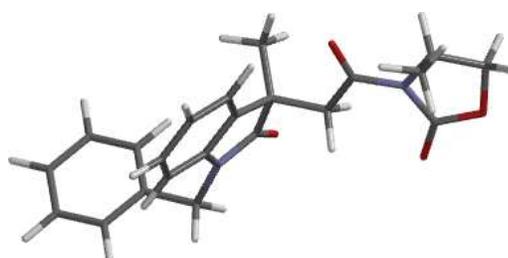
Figura 28. Estructuras de los 10 conformeros de menor energía del diastereoisómero (3*R*,4'*S*)-**24** obtenidos mediante cálculos DFT a un nivel de teoría B3LYP/DGDZVP.



24-G (2.46%)



24-H (1.70%)



24-I (1.17%)

Figura 28. (Continuación).

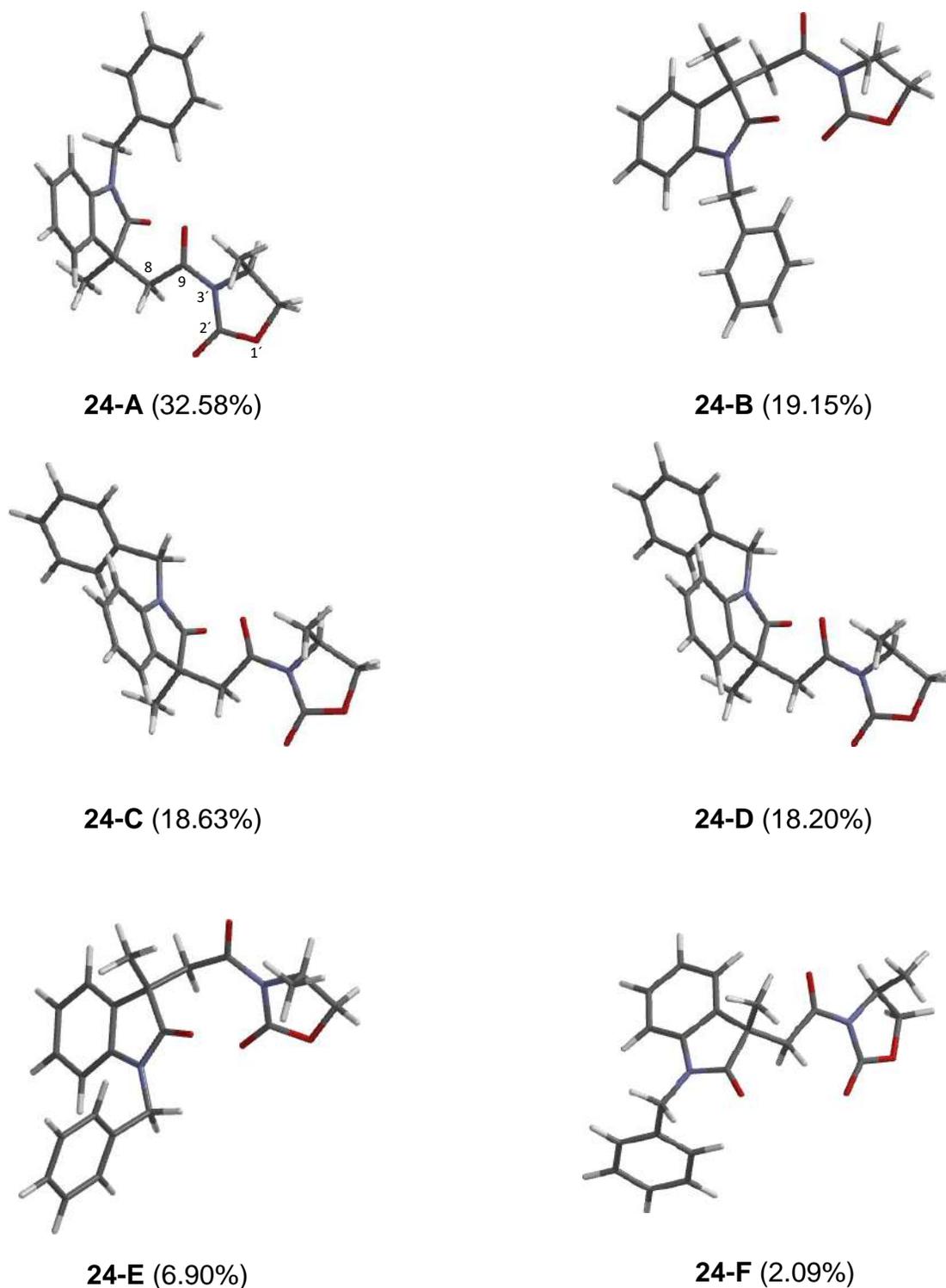
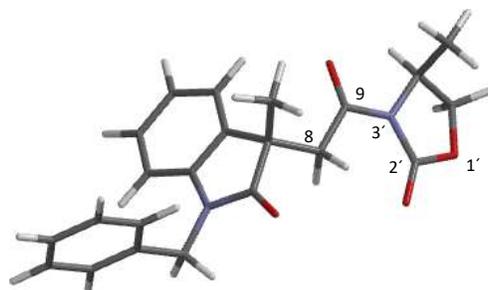


Figura 29. Estructuras de los 10 conformeros de menor energía del diastereoisómero (3S,4'S)-**24** obtenidos mediante cálculos DFT a un nivel de teoría B3LYP/DGDZVP.

**24-G** (1.46%)**Figura 29.** (Continuación).

Es importante mencionar que entre las imidas **20** y **24** se observa una diferencia en la distribución de población de los confórmers **I-III**:

Imida	Confórmero I	Confórmero II	Confórmero III
(3 <i>R</i> ,4' <i>S</i>)- 20	30.02%	-	67.86%
(3 <i>R</i> ,4' <i>S</i>)- 24	47.39%	-	52.14%
(3 <i>S</i> ,4' <i>S</i>)- 20	50.25%	47.00%	-
(3 <i>S</i> ,4' <i>S</i>)- 24	72.96%	6.90%	19.15%

Estas diferencias en la distribución de población de los confórmers pueden relacionarse con las diferencias observadas para los protones bencílicos H10 en los espectros de RMN de ^1H de ambos pares de imidas.

6. Conclusiones.

A partir del ácido 3-indolilacético (**15**) se obtienen los pares de diastereoisómeros de oxindoloxazolidinonas **20-24**, **12h** mediante una ruta de síntesis de ocho pasos de reacción. Debido a su diferente polaridad los diastereoisómeros (*3R,4'S*)- y (*3S,4'S*)-**20-24**, **12h** se separaron fácilmente mediante cc.

Los espectros de RMN de ^1H para cada par de imidas diastereoisoméricas (*3R,4'S*)- y (*3S,4'S*)-**20-24** mostraron sistematicidad en el signo y valores de diferencias de desplazamientos químicos que permiten asignar su CA, debido a que los diastereoisómeros (*R,S*) y (*S,S*) presentan una conformación preferida y diferente, que da como resultado la diferencia de polaridad de los diastereoisómeros, y en RMN de ^1H la diferencia de δ para los protones del fragmento oxazolidinona. Así, las imidas más polares en ccf corresponden a la configuración (*3S,4'S*), mientras que las imidas diastereoisoméricas de menor polaridad en ccf corresponden a la configuración (*3R,4'S*), lo cual se establece al considerar que la conformación preferida para las imidas de configuración (*3S,4'S*) es aquella en donde el anillo aromático del oxindol se posiciona frente al fragmento de oxazolidinona provocando que las señales de los protones aromáticos H8',12' para **20** y **21**, H2'' para **22**, la señal simple del grupo *terc*-butilo (Me7'-9') para **23** y la señal de Me6' en **24** se desplacen a menores frecuencias, mientras que en las imidas de configuración (*3R,4'S*) el anillo aromático del oxindol y el fragmento de la oxazolidinona se encuentran alejados entre sí.

Los estudios conformacionales teóricos de las imidas (*3R,4'S*)- y (*3S,4'S*)-**20-24** llevados a cabo con un nivel de teoría DFT B3LYP/DGDZVP apoyaron los modelos conformacionales empíricos propuestos.

En los espectros de RMN de ^1H de las imidas (*3R,4'S*)- y (*3S,4'S*)-**20-24**, **12h** también se encontró sistematicidad para los protones metilénicos del sistema AB de H8, mostrando una mayor separación en el sistema para las imidas (*3S,4'S*) con respecto a las imidas (*3R,4'S*).

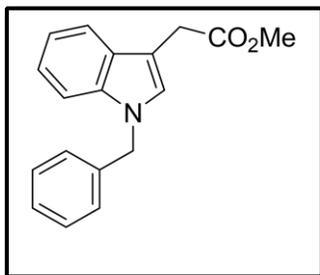
Los protones *N*-bencílicos H10 muestran mayor separación en los diastereoisómeros de configuración (3*R*,4'*S*), cuando el fragmento de la oxazolidinona es un grupo CH₂-Ar o voluminoso, mientras que los diastereoisómeros de configuración (3*S*,4'*S*) muestran dichas señales más próximas entre sí. Sin embargo, cuando el fragmento de la oxazolidinona es un grupo metilo o isopropilo los diastereoisómeros de configuración (3*R*,4'*S*) muestran las señales de los protones H10 más próximas, mientras que en los diastereoisómeros de configuración (3*S*,4'*S*) están más separadas.

Con estos resultados se establece al ácido 1-bencil-3-metiloxindolilacético como RDQ para asignar la CA de oxazolidin-2-onas quirales C4' sustituidas mediante RMN de ¹H, vía la formación de las correspondientes oxindoloxazolidinonas análogas a **20-24**, **12h**.

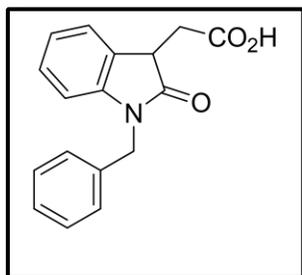
Es importante señalar que en estas imidas la diferencia en la apariencia de las señales de los protones H8 y H10 permiten asignar la CA de los diastereoisómeros con sólo observar sus espectros de RMN de ¹H.

7. Parte Experimental.

Los compuestos sintetizados en este trabajo fueron purificados a través de columna cromatográfica en columna rápida (flash) cc utilizando sílica gel 60 de Merck de 230-400 mallas de Aldrich. La cromatografía analítica de capa delgada (ccf) se desarrolló en placas de aluminio recubiertas con sílica gel F₂₅₄ (0.25 mm de espesor) con indicador fluorescente. La visualización se realizó con luz UV (254 nm). Los puntos de fusión (p.f) se determinaron en un aparato Melting-Point Büchi B-540. Los espectros de IR se obtuvieron en un espectrofotómetro Perkin Elmer GX FT-IR. La rotación óptica se midió en un polarímetro Perkin–Elmer 2400 series PCII 341. Las reacciones promovidas con radiación de microondas (M.O.) se llevaron a cabo en un horno de microondas monomodal CEM Discover Bench Mate, USA, equipado con un sensor de infrarrojo. Los espectros de RMN de ¹H y ¹³C se obtuvieron a temperatura ambiente en los espectrómetros Bruker 400 y Varian VNMRs 400 trabajando a 400 y 100 MHz, respectivamente, usando CDCl₃ como disolvente y TMS como referencia interna. La asignación completa de los espectros de RMN de ¹H y ¹³C se llevó a cabo mediante experimentos en una y dos dimensiones gHSQC y gHMBC. Los datos se describen de la siguiente forma: desplazamiento químico (δ) en ppm, integral, multiplicidad (s = simple, d = doble, t = triple, dd = doble de dobles, dddd = doble de dobles de dobles de dobles, dt = doble de triples, sistema AB, sobrepuestas), constante de acoplamiento (J) en Hz e identidad.

(1-Bencil-1H-3-indol-3-il) acetato de metilo (16).

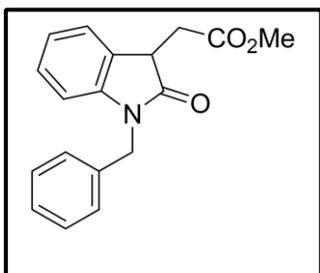
A una solución de ácido 3-indolilacético (**15**) (6 g, 34.1 mmol) en MeOH (20 mL) se adicionaron 3 gotas de H₂SO₄. La mezcla de reacción se irradió con microondas a 60 °C por 5 minutos, se enfrió a temperatura ambiente y el exceso de MeOH se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en AcOEt (50 mL), se lavó con solución saturada de NaHCO₃ (2 x 15 mL) y con una solución saturada de NaCl (2 x 15 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y el exceso de disolvente se evaporó a presión reducida. 0.5 g (2.64 mmol) del residuo se disolvieron en THF (6 mL) y se agregó BnBr (2.33 mL, 19.6 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (TBAB) (0.05 g, 0.15 mmol) y KOH (0.6 g, 10.7 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 10 minutos y se filtró sobre celita. El disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se disolvió con AcOEt (30 mL) y se lavó con H₂O (1 x 10 mL), solución saturada de NaHCO₃ (1 x 10 mL) y con una solución saturada de NaCl (1 x 10 mL). Finalmente la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y el AcOEt se evaporó en el rotavapor. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna rápida (cc) con hexano/AcOEt 4:1 obteniendo el éster **16** como un aceite color amarillo (0.70 g, 2.50 mmol) con un rendimiento del 96%. Los datos espectroscópicos corresponden con los descritos en la literatura.¹⁶

Ácido 2-(1-Bencil-2-oxoindol-3-il) acético (17).

A una solución de **16** (1.6 g, 5.73 mmol) en DMSO (4 mL, 58 mmol) se adicionaron 4 mL de una solución acuosa de HCl (36%), la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Posteriormente se agregaron 20 mL de H₂O y se extrajo con AcOEt (5 x 15 mL). La fase orgánica se lavó con NaCl (3 X 15 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida obteniendo el ácido oxindólico

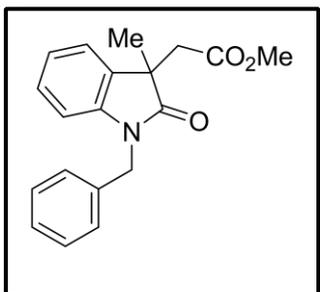
17 como un sólido incoloro (1.04 g, 3.68 mmol) con un rendimiento del 65%. Los datos espectroscópicos corresponden con los descritos en la literatura.¹⁶

2-(1-Bencil-2-oxoindol-3-il) acetato de metilo (**18**).

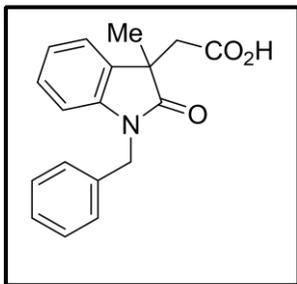


A una solución de **17** (1.04 g, 3.68 mmol) en MeOH (12 mL) se adicionó 1 gota de H₂SO₄ concentrado. La mezcla de reacción se irradió con microondas a 100 °C por 5 min, se enfrió a temperatura ambiente y el exceso de MeOH se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en AcOEt (50 mL), se lavó con solución saturada de NaHCO₃ (2 x 15 mL) y con una solución saturada de NaCl (2 x 15 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y el exceso de disolvente se evaporó a presión reducida obteniendo el éster oxidado **18** como un aceite color amarillo (0.97 g, 3.28 mmol) con un rendimiento del 90%. Los datos espectroscópicos corresponden con los descritos en la literatura.¹⁶

2-[1-Bencil-3-metil-2-oxoindol-3-il) acetato de metilo (**19**).



A una solución de **18** (0.54 g, 1.82 mmol) en acetona (5 mL) se adicionó K₂CO₃ (2.50 g, 18.08 mmol) y MeI (0.17 mL, 2.73 mmol) y la mezcla de reacción se irradió con microondas a 100 °C por 1.5 h. La acetona se evaporó a presión reducida, se agregó H₂O (40 mL) al residuo obtenido, se extrajo con AcOEt (3 x 25 mL) y la fase orgánica se lavó con solución saturada de NaCl, se secó con Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó a presión reducida obteniendo el éster oxindólico **19** (0.55 g, 1.8 mmol) como un aceite color amarillo ámbar con un rendimiento del 98%. Los datos espectroscópicos corresponden con los descritos en la literatura.¹⁶

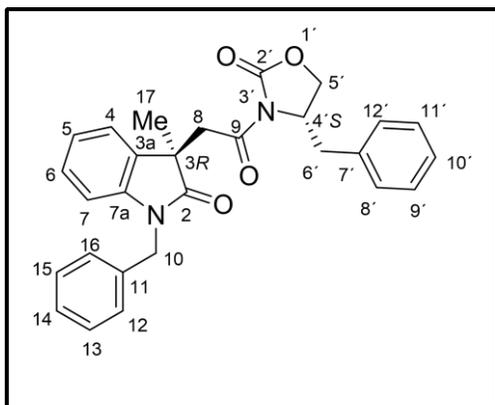
Ácido 2-[1-bencil-3-metil -2-oxoindol-3-il) acético (8h).

A una solución de **19** (0.37 g, 1.2 mmol) en MeOH (6 mL) se adicionó una solución acuosa de NaOH al 15% (3 mL), la mezcla de reacción se calentó a 50 °C en baño maría por 15 minutos, posteriormente se enfrió a 0 °C y se agregó HCl concentrado hasta alcanzar un pH de 1. La extracción se realizó con AcOEt (3 x 15 mL), la fase orgánica se lavó con solución saturada NaCl (2 x 15 mL) y se secó con Na₂SO₄. El disolvente se evaporó a presión reducida obteniendo el ácido **8h** se obtuvo como un sólido color amarillo (0.28 g, 0.95 mmol) con un rendimiento del 80%. Los datos espectroscópicos corresponden con los descritos en la literatura.¹⁶

Procedimiento general para la preparación de las imidas diastereoméricas (3*R*,4'*S*)- y (3*S*,4'*S*)-20-24.

A una solución del ácido **8h** (0.1 g, 0.34 mmol) en CH₂Cl₂ (15 mL) se adicionó 4-dimetilaminopiridina (4-DMAP) (0.41 g, 3.34 mmol), clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDC·HCl) (0.26 g, 1.35 mmol) y la correspondiente (4*S*)-oxazolidin-2-ona **25-29** (1 eq). La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo por 2 h. Posteriormente se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con CH₂Cl₂ (30 mL), se realizaron lavados con H₂O (2 x 15 mL), solución acuosa 1M de HCl (2 x 15 mL) y con solución saturada de NaHCO₃ (2 x 20 mL), la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente. La purificación de las imidas diastereoisoméricas (3*R*,4'*S*)- y (3*S*,4'*S*)-**20-24** y **12h** se realizó mediante cromatografía en columna rápida con hexano/AcOEt 3:1.

N-[(3*R*)-(1-Bencil-3-metil-2-oxoindol-3-il)acetil]-(*S*)-4-bencil-2-oxazolidinona, [(3*R*,4'*S*)-20].

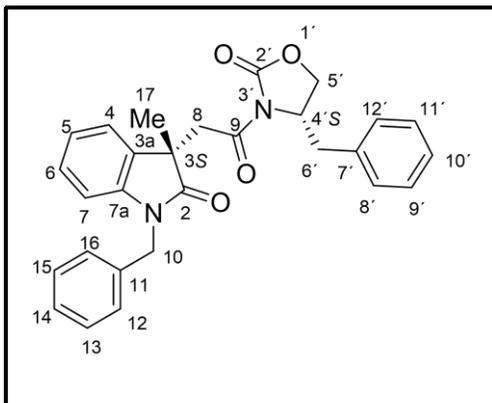


Preparado a partir de **8h** y **25** (0.90 g, 5.07 mmol), como sólido incoloro (29 mg, 19%); p.f. 155.6 °C, $[\alpha]_D^{20} = +7.11^\circ$ ($c = 1.0$, CH₂Cl₂).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.43 (2H, d, $J = 7.2$ Hz, H12,16), 7.33-7.29 (4H, sobrepuestas, H9',11', H13,15), 7.25 (2H, td, $J = 6.7, 1.9$ Hz, H10', H14), 7.16-7.11 (4H, sobrepuestas, H4, H6, H8',12'), 6.99 (1H, td,

$J = 7.7, 0.7$ Hz, H5), 6.75 (1H, dd, $J = 7.4, 1.0$ Hz, H7), 5.05 y 4.96 (2H, sistema AB, $J = 15.8$ Hz, H10), 4.42 (1H, dddd, $J = 9.5, 7.3, 3.5, 3.5$ Hz, H4'), 4.09 (1H, dd, $J = 9.1, 3.3$ Hz, H5'A), 4.06 (1H, dd, $J = 9.1, 8.0$ Hz, H5'B), 3.85 y 3.58 (2H, sistema AB, $J = 18.2$ Hz, H8), 3.15 (1H, dd, $J = 13.5, 3.1$ Hz, H6'A), 2.71 (1H, dd, $J = 13.3, 9.4$ Hz, H6'B), 1.46 (3H, s, H17). RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 181.3 (C2), 170.3 (C9), 154.4 (C2'), 143.7 (C7a), 137.0 (C11), 135.8 (C7'), 134.3 (C3a), 130.2 (C8',12'), 129.7 (13,15), 129.4 (C9',11'), 128.6 (C6), 128.2 (C12,16), 128.2 (C14), 128.0 (C10'), 122.9 (C5), 122.3 (C4), 109.9 (C7), 66.6 (C5'), 55.2 (C4'), 45.7 (C3), 44.2 (C10), 42.7 (C8), 37.7 (C6'), 25.6 (C17). IR (KBr) ν_{\max} 3025, 2969, 2926, 2865, 1768, 1720, 1699, 1611, 1224, 1178. Análisis elemental calculado para C₂₈H₂₆N₂O₄: C 73.99, H 5.77, N 6.16. Encontrado C 72.80, H 5.76, N 5.91.

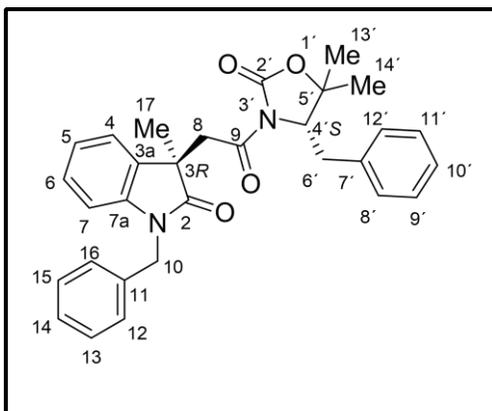
N-[(3S)-(1-Bencil-3-metil-2-oxoindol-3-il)acetil]-(S)-4-bencil-2-oxazolidinona, [(3S,4'S)-20].



Preparado a partir de **8h** y **25** (0.90 g, 5.07 mmol), como sólido incoloro (19 mg, 12.8%); p.f. 110.3 °C, $[\alpha]_D^{20} = +77.64^\circ$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.42 (2H, d, $J = 7.3$ Hz, H12,16), 7.32 (2H, td, $J = 6.6, 1.5$ Hz, H13,15), 7.28-7.22 (5H, sobrepuestas, H4, H9', H10', H11', H14), 7.13 (1H, td, $J = 7.7, 1.3$ Hz, H6), 7.02 (1H, td, $J = 7.6, 0.9$ Hz, H5), 6.97 (2H, dd, $J = 7.9, 1.7$ Hz, H8',12'), 6.71 (1H, d, $J = 7.4$ Hz, H7), 5.03 y 4.98 (2H, sistema AB, $J = 15.8$ Hz, H10), 4.50 (1H, dddd, $J = 9.3, 7.9, 3.0, 3.0$ Hz, H4'), 4.13 (1H, dd, $J = 9.0, 8.4$ Hz, H5'A), 4.06 (1H, dd, $J = 9.1, 2.9$ Hz, H5'B), 4.00 y 3.43 (2H, sistema AB, $J = 17.4$ Hz, H8), 2.76 (1H, dd, $J = 13.5, 3.0$ Hz, H6'A), 2.42 (1H, dd, $J = 13.5, 9.4$ Hz, H6'B), 1.47 (3H, s, H17). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 181.2 (C2), 170.1 (C9), 154.2 (C2'), 143.6 (C7a), 136.6 (C11), 135.7 (C7'), 133.9 (C3a), 129.9 (C8',12'), 129.5 (C9',11'), 129.3 (C13,15), 128.6 (C6), 128.0 (C14), 127.9 (C12,16), 127.9 (C10'), 122.8 (C5), 122.4 (C4), 109.9 (C7), 66.5 (C5'), 55.1 (C4'), 46.0 (C3), 44.1 (C10), 42.2 (C8), 37.3 (C6'), 25.5 (C17). IR (KBr) ν_{max} 3026, 3004, 2964, 2926, 2867, 1786, 1639, 1468, 1398, 1023. Análisis elemental calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$: C 73.99, H 5.77, N 6.16. Encontrado C 72.84, H 5.71, N 5.55.

N-[(3*R*)-(1-Bencil-3-metil-2-oxoindol-3-il)acetil]-(*S*)-4-bencil-5-dimetil-2-oxazolidinona, [(3*R*,4'*S*)-21].

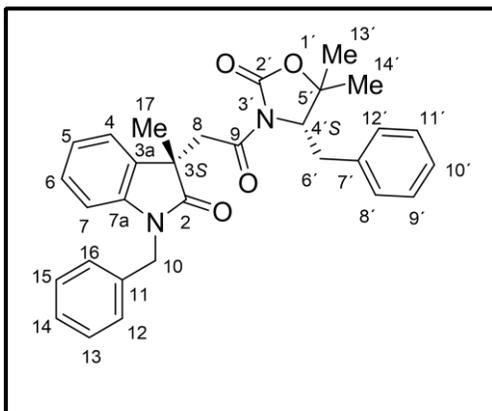


Preparado a partir de **8h** y **26** (1.14 g, 5.58 mmol), como sólido incoloro (14 mg, 9%); p.f. 139.6 °C, $[\alpha]_D^{20} = +18.69^\circ$ ($c = 1.0$, CH₂Cl₂).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.41 (2H, d, $J = 7.3$ Hz, H12,16), 7.29-7.25 (5H, sobrepuestas, H9',11', H13-15), 7.23-7.16 (4H, sobrepuestas, H4, H8',12', H10'), 7.13 (1H, td, $J = 7.7, 1.2$ Hz, H6), 6.98 (1H, td, $J =$

7.6, 0.9 Hz, H5), 6.70 (1H, d, $J = 7.7$ Hz, H7), 5.08 y 4.85 (2H, sistema AB, $J = 15.8$ Hz, H10), 4.26 (1H, dd, $J = 10.2, 3.0$ Hz, H4'), 3.97 y 3.48 (2H, sistema AB, $J = 17.5$ Hz, H8), 3.11 (1H, dd, $J = 14.5, 2.8$ Hz, H6'A), 2.78 (1H, dd, $J = 14.5, 10.2$ Hz, H6'B), 1.45 (3H, s, H17), 1.29 (3H, s, H13'), 1.13 (3H, s, H14'). RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 181.1 (C2), 170.6 (C9), 153.6 (C2'), 143.7 (C7a), 137.7 (C7'), 136.9 (C11), 134.3 (C3a), 129.7 (C8',12'), 129.4 (C13,15), 129.3 (C9',11'), 128.6 (C6), 128.2 (C12,16), 128.1 (C14), 127.5 (C10'), 123.0 (C5), 122.4 (C4), 110.0 (C7), 82.8 (C5'), 63.8 (C4'), 46.0 (C3), 44.2 (C10), 42.6 (C8), 35.1 (C6'), 28.6 (C14'), 25.6 (C17), 22.5 (13'). IR (KBr) ν_{\max} 2921, 2842, 1638, 1400, 1018. Análisis elemental calculado para C₃₀H₃₀N₂O₄: C 74.67, H 6.27, N 5.81. Encontrado C 72.06, H 6.37, N 5.06.

N-[(3S)-(1-Bencil-3-metil-2-oxoindol-3-il)acetil]-(S)-4-bencil-5-dimetil-2-oxazolidinona, [(3S,4'S)-21].

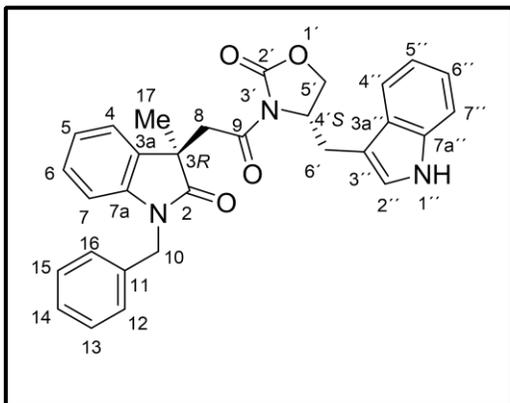


Preparado a partir de **8h** y **26** (1.14 g, 5.58 mmol), como sólido incoloro (6.3 mg, 4%); p.f. 61.6 °C, $[\alpha]_D^{20} = -10.6^\circ$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.40 (2H, d, $J = 7.3$ Hz, H12,16), 7.28 (2H, td, $J = 6.6, 1.6$ Hz, H13,15), 7.24-7.20 (4H, sobrepuestas, H4, H9',11', H14), 7.15 (1H, t, $J = 7.2$ Hz, H10), 7.10 (1H, td, $J = 7.8, 1.3$ Hz, H6), 7.06

(2H, d, $J = 7.9$ Hz, H8',12'), 6.98 (1H, td, $J = 7.6, 0.9$ Hz, H5), 6.64 (1H, d, $J = 7.6$ Hz, H7), 5.03 y 4.94 (2H, sistema AB, $J = 17.1$ Hz, H10), 4.32 (1H, dd, $J = 10.1, 4.3$ Hz, H4'), 4.05 y 3.42 (2H, sistema AB, $J = 17.1$ Hz, H8), 2.60 (1H, dd, $J = 14.6, 2.9$ Hz, H6'A), 2.48 (1H, dd, $J = 14.6, 10.1$ Hz, H6'B), 1.46 (3H, s, H17), 1.29 (3H, s, H13'), 1.26 (3H, s, H14'). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 181.2 (C2), 170.5 (C9), 153.4 (C2'), 143.5 (C7a), 137.6 (C7'), 136.8 (C11), 133.8 (C3a), 129.4 (C8',12'), 129.2 (C13,15), 129.2 (C9',11'), 128.5 (C6), 127.9 (C14), 127.9 (C12,16), 127.3 (C10'), 122.8 (C5), 122.5 (C4), 109.9 (C7), 82.7 (C5'), 63.7 (C4'), 46.1 (C3), 44.1 (C10), 42.2 (C8), 34.5 (C6'), 28.8 (C13'), 25.5 (C17), 22.5 (14'). IR (KBr) ν_{max} 3088, 3062, 3029, 2965, 2925, 2850, 1775, 1638, 1468, 1177, 1019. Análisis elemental calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$: C 74.67, H 6.27, N 5.81. Encontrado C 73.13, H 6.56, N 5.16.

N-[(3*R*)-(1-Bencil-3-metil-2-oxoindol-3-il)acetil]-((*S*)-4-[(1*H*-indol-3-il)metil]-2-oxazolidinona, [(3*R*,4'*S*)-22].

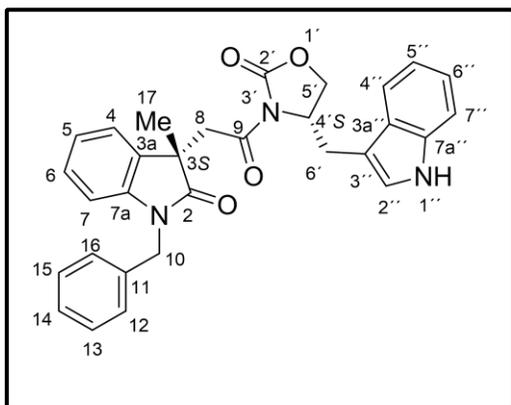


Preparado a partir de **8h** y **27** (0.14 g, 0.67 mmol), como sólido incoloro (21.3 mg, 6.5%); p.f. 100.9 °C, $[\alpha]_D^{20} = + 44.60^\circ$ ($c = 1.0$, CH₂Cl₂).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8.18 (1H, s, NH), 7.58 (1H, d, $J = 7.7$ Hz, H4''), 7.46 (2H, d, $J = 7.1$ Hz, H12,16), 7.34 (1H, d, $J = 7.3$ Hz, H7''), 7.32 (2H, t, $J = 7.5$ Hz,

H13,15), 7.25-7.16 (3H, sobrepuestas, H4, H14, H6''), 7.13 (1H, td, $J = 7.8, 1.1$ Hz, H6), 7.12 (1H, td, $J = 8.1, 1.0$ Hz, H5''), 7.00 (1H, td, $J = 7.5, 0.7$ Hz, H5), 6.95 (1H, d, $J = 2.3$ Hz, H2''), 6.75 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, H7), 5.13 y 4.92 (2H, sistema AB, $J = 15.9$ Hz, H10), 4.47 (1H, dddd, $J = 9.1, 8.1, 3.0$ Hz, H4'), 4.09 (1H, dd, $J = 8.9, 3.0$ Hz, H5'A), 3.98 (1H, dd, $J = 8.4, 3.9$ Hz), 3.87 y 3.62 (2H, sistema AB, $J = 18.1$ Hz, H8), 3.22 (1H, dd, $J = 14.3, 3.0$ Hz, H6'A), 2.82 (1H, dd, $J = 14.3, 9.3$ Hz, H6'B), 1.48 (3H, s, H17). RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 181.5 (C2), 170.4 (C9), 154.7 (C2'), 143.7 (C7a), 137.0 (C7a''), 136.9 (C11), 134.4 (C3a), 129.4 (C13,15), 128.6 (C6), 128.2 (C3a''), 128.1 (C12,16,C14), 123.8 (C2''), 123.1 (C6''), 123.0 (C5), 122.3 (C4), 120.6 (C5''), 119.3 (C4''), 112.0 (C7''), 110.0 (C7), 109.7 (C3'), 67.2 (C5'), 54.4 (C4'), 45.8 (C3), 44.3 (C10), 42.8 (C8), 27.5 (C6'), 25.8 (C17).

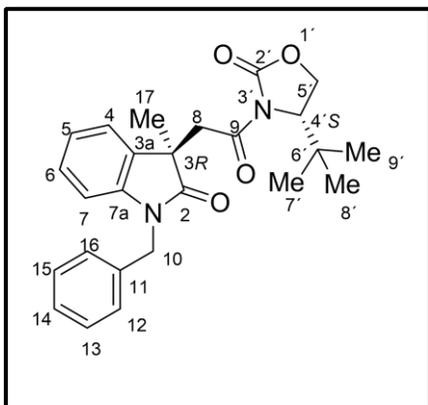
N-[(3*R*)-(1-Bencil-3-metil-2-oxoindol-3-il)acetil]-(*S*)-4-[(1*H*-indol-3-il)metil]-2-oxazolidinona, [(3*S*,4'*S*)-22].



Preparado a partir de **8h** y **27** (0.14 g, 0.67 mmol), como sólido incoloro (20.8 mg, 6.3%); p.f. 95.2 °C, $[\alpha]_D^{20} = +21.28^\circ$ ($c = 1.0$, CH₂Cl₂).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8.16 (1H, s, NH), 7.50 (H, d, $J = 7.9$ Hz, H4'), 7.45 (2H, d, $J = 7.5$ Hz, H12,16), 7.35-7.30 (3H, sobrepuestas, H13,15, H7'), 7.27-7.22 (2H, sobrepuestas, H4, H14), 7.19 (1H, td, $J = 7.6, 1.1$ Hz, H6'), 7.13 (1H, td, $J = 7.8, 1.4$ Hz, H6), 7.10 (1H, td, $J = 7.5, 1.0$ Hz, H5'), 7.03 (1H, td, $J = 7.6, 0.9$ Hz, H5), 6.83 (1H, d, $J = 2.2$ Hz, H2'), 6.69 (1H, dd, $J = 7.8, 0.33$ Hz, H7) 5.07 y 4.99 (2H, sistema AB, $J = 15.8$ Hz, H10), 4.56 (1H, sobrepuestas, H4'), 4.06 (1H, dd, $J = 8.9, 2.9$ Hz, H5'A), 4.01 (1H, dd, $J = 8.5, 8.5$ Hz, H5'B), 4.04 y 3.45 (2H, sistema AB, $J = 17.4$ Hz, H8), 2.92 (1H, dd, $J = 14.1, 3.1$ Hz, H6'A), 2.53 (1H, dd, $J = 14.2, 9.9$ Hz, H6'B), 1.49 (3H, s, H17). RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 181.4 (C2), 170.2 (C9), 154.5 (C2'), 143.6 (C7a), 136.9 (C11), 136.7 (C7a'), 134.0 (C3a), 129.3 (C13,15), 128.6 (C6), 128.0 (C14), 127.8 (C12,16), 127.8 (C3a'), 123.3 (C2'), 123.1 (C16'), 122.9 (C5), 122.5 (C4), 120.4 (C5'), 119 (C4'), 111.9 (C7'), 110.07 (C7), 109.9 (C3'), 67.1 (C5'), 54.3 (C4'), 46.1 (C3), 44.2 (C10), 42.1 (C8), 27.6 (C6'), 25.7 (C17).

N-[(3*R*)-(1-Bencil-3-metil-2-oxoindol-3-il)acetil]-(*S*)-4-*terc*-butil-2-oxazolidinona, [(3*R*,4'*S*)-23].

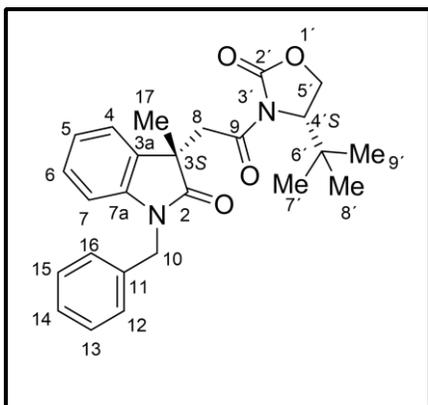


Preparado a partir de **8h** y **28** (0.97 g, 6.77 mmol), como sólido incoloro (26 mg, 12.7 %); p.f. 175.8 °C, $[\alpha]_D^{20} = +54.0^\circ$ ($c = 1.0 \text{ CH}_2\text{Cl}_2$).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.40 (2H, dd, $J = 7.0, 1.4 \text{ Hz}$, H12,16), 7.30 (2H, td, $J = 7.3, 1.4 \text{ Hz}$, H13,15), 7.26-7.23 (1H, sobrepuestas, H14), 7.13 (1H, dd, $J = 6.0, 1.4 \text{ Hz}$, H4), 7.12 (1H, td, $J = 6.7, 1.1 \text{ Hz}$, H6), 6.97 (1H, td, $J = 7.5, 0.9 \text{ Hz}$, H5), 6.70

(1H, d, $J = 8.3, 1.0 \text{ Hz}$, H7), 5.06 y 4.85 (2H, sistema AB, $J = 15.8 \text{ Hz}$, H10), 4.20 (1H, dd, $J = 9.2, 1.4 \text{ Hz}$, H5'A), 4.06 (1H, dd, $J = 7.9, 7.9 \text{ Hz}$, H5'B) 3.89 y 3.57 (2H, sistema AB, $J = 18.0 \text{ Hz}$, H8), 1.44 (3H, s, H17), 0.86 (9H, s, H7'-9'). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 181.1 (C2), 170.4 (C9), 155.6 (C2'), 143.5 (C7a), 136.8 (C11), 134.4 (C3a), 129.2 (C13,15), 128.4 (C6), 128.0 (C12,14,16), 122.8 (C5), 122.0 (C4), 109.7 (C7), 66.7 (C4'), 61.6 (C5'), 45.7 (C3), 44.1 (C10), 42.6 (C8), 35.8 (C6'), 25.7 (C7'-9'), 25.6 (C17). IR (KBr) ν_{max} 2977, 2924, 1783, 1641, 1398, 1181, 1115. Análisis elemental calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$: C 71.41, H 6.71, N 6.66. Encontrado C 71.03, H 6.64, N 5.87.

N-[(3S)-(1-Bencil-3-metil-2-oxoindol-3-il)acetil]-((S)-4-terc-butil-2-oxazolidinona, [(3S,4'S)-23].

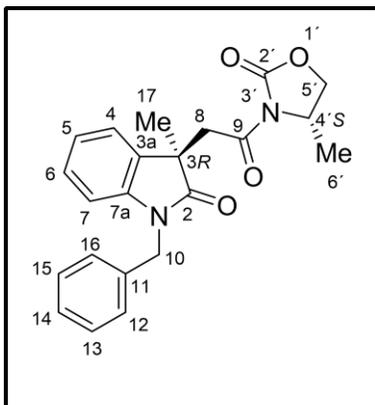


Preparado a partir de **8h** y **28**, (0.97 g, 6.77 mmol) como aceite color amarillo (28 mg, 13.7 %), $[\alpha]_D^{20} = +53.01^\circ$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.39-7.37 (2H, sobrepuestas, H12,16), 7.30 (2H, td, $J = 7.2, 1.9$ Hz, H13,15), 7.26-7.21 (2H, sobrepuestas, H4, H14), 7.09 (1H, td, $J = 7.7, 1.3$ Hz, H6), 6.95 (1H, td, $J = 7.5, 0.9$ Hz, H5), 6.65 (1H, d, $J = 7.6$ Hz,

H7), 5.03 y 4.92 (2H, sistema AB, $J = 15.9$ Hz, H10), 4.22-4.13 (2H, sobrepuestas, H5'AB, H4'), 4.05 y 3.39 (2H, sistema AB, $J = 17.1$ Hz, H8), 1.46 (3H, s, H17), 0.58 (9H, s, H7'-9'). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 181.3 (C2), 170.1 (C9), 155.5 (C2'), 143.7 (C7a), 136.8 (C11), 133.8 (C3a), 129.2 (C13,15), 128.5 (C6), 128.0 (C14), 127.9 (C12,16), 122.8 (C5), 122.4 (C4), 109.9 (C7), 65.6 (C5'), 61.0 (C4'), 46.1 (C3), 44.1 (C10), 42.1 (C8), 35.5 (C6'), 25.5 (C17), 25.3 (C7'-9'). IR (KBr) ν_{max} 2922, 2848, 1642, 1397, 1180, 1117, 1018. Análisis elemental calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$: C 71.41, H 6.71, N 6.66. Encontrado C 71.03, H 6.64, N 5.87.

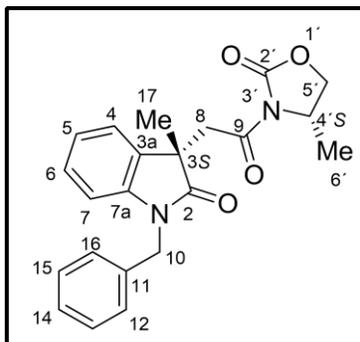
N-[(3*R*)-(1-Bencil-3-metil-2-oxoindol-3-il)acetil]-(*S*)-4-metil-2-oxazolidinona, [(3*R*,4'*S*)-24].



Preparado a partir de **8h** y **29** (0.53 g, 5.25 mmol), como sólido incoloro (28 mg, 18.3%); p.f. 161.9 °C, $[\alpha]_D^{20} = + 34.01^\circ$ ($c = 1.0$, CH₂Cl₂).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.38 (2H, dd, $J = 7.4$, 0.9 Hz, H12,16), 7.30 (2H, td, $J = 6.5$, 1.8 Hz, H13,15), 7.26-7.22 (1H, sobrepuestas, H14), 7.14-7.10 (2H, sobrepuestas, H4, H6), 6.97 (1H, td, $J = 7.5$, 0.8 Hz, H5), 6.70 (1H, d, $J = 8.3$ Hz, H7), 4.99 y 4.96 (2H, sistema AB, $J = 15.8$ Hz, H10), 4.35-4.25 (1H, sobrepuestas, H4'), 4.29 (1H, d, $J = 5.3$ Hz, H5'A), 3.90 (1H, dd, $J = 5.3.0$ Hz, H5'B), 3.82 y 3.53 (2H, sistema AB, $J = 18.1$ Hz, H8), 1.44 (3H, s, H17), 1.31 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, H6'). RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 181.1 (C2), 170.1 (C9), 154.3 (C2'), 143.5 (C7a), 136.8 (C11), 134.2 (C3a), 129.3 (C13,15), 128.5 (C6), 128.0 (C12,16), 127.9 (C14), 122.8 (C5), 122.1 (C4), 109.7 (C7), 69.5 (C5'), 50.5 (C4'), 45.6 (C3), 44.1 (C10), 42.7 (C8), 25.6 (C17), 19.1 (C6'). IR (KBr) ν_{\max} 3064, 3027, 2982, 2918, 1780, 1639, 1390, 1019. Análisis elemental calculado para C₂₂H₂₂N₂O₄: C 69.83, H 5.86, N 7.40. Encontrado C 69.34, H 5.96, N 6.82.

N-[(3S)-(1-Bencil-3-metil-2-oxoindol-3-il)acetil]-(S)-4-metil-2-oxazolidinona, [(3S,4'S)-25].



Preparado a partir de **8h** y **29** (0.53 g, 5.25 mmol), como aceite incoloro (32 mg, 20.9%), $[\alpha]_D^{20} = + 36.53^\circ$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.30 (2H, dd, $J = 8.0$, 1.0 Hz, H12, H16), 7.23 (2H, td, $J = 6.8$, 1.8 Hz, H13,15), 7.19-7.15 (1H, sobrepuestas, H14), 7.12-7.09 (1H, sobrepuestas, H4), 7.04 (1H, td, $J = 7.7$, 1.3 Hz, H6), 6.90 (1H, td, $J = 7.6$, 1.0 Hz, H5), 6.61 (1H, dd, $J = 7.8$, 0.4 Hz, H7), 4.97 y 4.83 (2H, sistema AB, $J = 15.8$ Hz, H10), 4.35-4.24 (1H, sobrepuestas, H4'), 4.26 (1H, dd, $J = 8.0$, 8.0 Hz, H5'A), 3.80 (1H, dd, $J = 8.1$, 2.6 Hz, H5'B), 3.88 y 3.33 (2H, sistema AB, $J = 17.2$ Hz, H8), 1.36 (3H, s, H17), 0.94 (3H, d, $J = 6.2$ Hz, H6'). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 181.2 (C2), 170.0 (C9), 154.3 (C2'), 143.5 (C7a), 136.8 (C11), 133.9 (C3a), 129.3 (C13,15), 128.5 (C6), 128.0 (C14), 127.9 (C12,16), 122.8 (C5), 122.4 (C4), 109.8 (C7), 69.4 (C5'), 50.4 (C4'), 46.0 (C3), 44.1 (C10), 42.1 (C8), 25.5 (C17), 18.8 (C6'). IR (KBr) ν_{max} 2953, 2918, 2843, 1642, 1401, 1018. Análisis elemental calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$: C 69.83, H 5.86, N 7.40. Encontrado C 69.34, H 5.96, N 6.82.

8. Bibliografía.

1. Anslyn E. V., Dougherty D. A. *Modern Physical Organic Chemistry*. Chicago, IL. University Science Books **2006**.
2. Juaristi E. *Ciencia. Revista de la Academia Mexicana de Ciencias* **2005**, 56, 43.
3. Gaunt M. J., Johansson C. C. C., McNally A., Vo N. T. *Drug Discover Today* **2007**, 12, 8.
4. George J., Elias S. *Am. J. Public. Health* **1999**, 89, 98.
5. a) Barron L. D. *Molecular light scattering and optical activity*. Cambridge University Press **2004**. b) Hendry E., Carpy T., Johnston J. *Nat. Nanotechnol.* **2010**, 5, 783. c) Development of New Stereoisomeric Drugs. *U.S. Food and Drug Administration* **1992**. d) Global Industry Analysts, Inc. *Chiral technology: a global strategic business* **2012**.
6. Seco J. M., Quiñoa E., Riguera R. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 17.
7. a) Palomo C., Aizpurua J. M., Mielgo A., Linden A. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 9186. b) Quian X., Russell K. C., Boteju L. W., Hruby V. J. *Tetrahedron* **1995**, 51, 1033.
8. Zappia G., Menendez P., Delle Monache G., Misiti D., Nevola L., Botta B. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2007**, 7, 389.
9. Kakeya H., Morishita M., Koshino H., Morita T., Kobayashi K., Osada H. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1052.
10. Diekema D. J., Jones R. N. *Drugs* **2000**, 59, 7.
11. Lohray B. B., Baskaran S., Rao B. S., Reddy B. Y., Rao I. N. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4855.
12. MnConne O., Bach II A., Balibar C., Byrne N., Cai Y., Carter G., Chlenov M., Di L., Fan K., Goljer I., He Y., Herold D., Kagan M., Kerns E., Koehn F., Kraml C., Marathias V., Marquez B., McDonald L., Nogle L., Petucci C., Schlingmann G., Tawa G., Tischler M., Williamson R. T., Sutherland A., Watts W., Young M., Zhang M.-Y., Zhang Y., Zhou D., Ho D. *Chirality* **2007**, 19, 658.

13. Allenmark S., Gawronski J. *Chirality* **2008**, 20, 606.
14. Wenzel T. J., Wilcox J. D. *Chirality* **2003**, 15, 256.
15. Seco J. M., Quiñoa E., Riguera R. *Chem. Rev.* **2012**, 112, 4603.
16. (a) Suárez-Castillo O. R., Meléndez-Rodríguez M., Castelán-Duarte L. E., Zúñiga-Estrada E. A., Cruz-Borbolla J., Morales-Ríos M. S., Joseph-Nathan P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, 22, 2085. (b) Castelán Duarte Luis Enrique. Tesis de doctorado “Asignación de la configuración absoluta de 1,3,3-trialquiloindoles mediante Resonancia Magnética Nuclear de protón con el uso de (R)-1-feniletilamina y (S)-4-fenil-(2)-oxazolidinona”. Área Académica de Química, Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Mineral de la Reforma. Hidalgo **2010**.
17. Henre W. J., Radom L., Schleyer P. v. R., Pople J. A. *Ab Initio Molecular Orbital Theory*. Wiley: New York. **1986**.
18. (a) Godbout N., Salahub D. R., Andzelm J., Wimmer E. *Can. J. Chem.* **1992**, 70, 560. (b) Andzelm J., Wimmer E. *J. Chem. Phys.* **1992**, 96, 1280.
19. Aristeo-Domínguez A. Tesis de Doctorado “Síntesis formal de la flustramina A y asignación de su configuración absoluta mediante RMN de protón y dicroísmo circular vibracional”. Área Académica de Química, Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Mineral de la Reforma. Hidalgo **2018**.
20. Marsh R., Schaefer W. P., Kukkola P. J., Myers A. G. *Acta Cryst.* **1992**, C48, 1622.
21. Taaning R. H., Lindsay K. B., Schjøtt B., Daasbjerg K., Skrydstrup T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 10253.
22. Chang G., Guida W. C., Still W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 4379.

9. Apéndice.

Espectros de RMN de ^1H de (3*R*,4'*S*)-**20-24** y (3*R*,4'*S*)-**20-24**.

Espectros de RMN de ^{13}C de (3*R*,4'*S*)-**20-24** y (3*R*,4'*S*)-**20-24**.

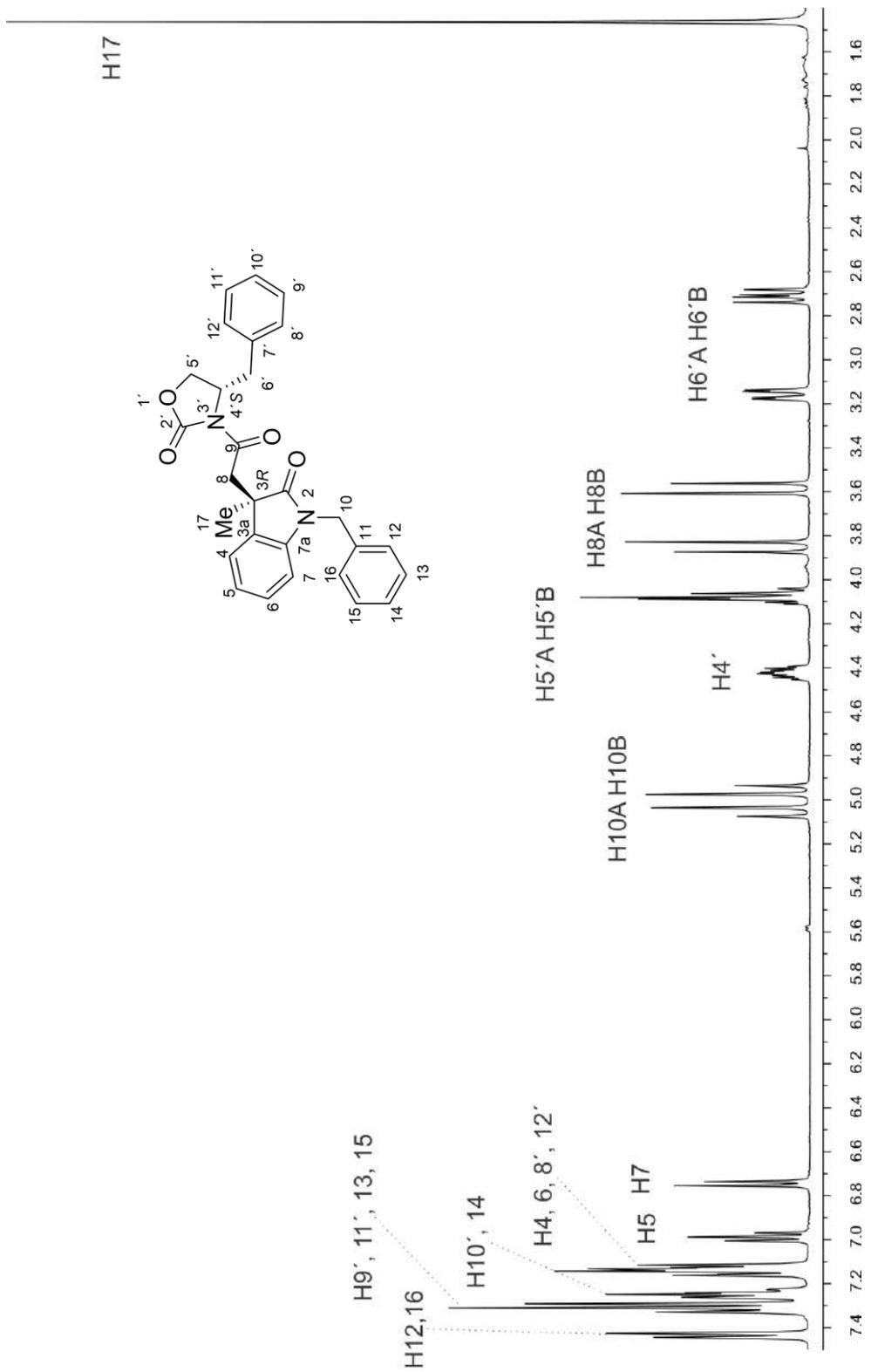


Figura 30. Espectro de RMN de ^1H de (3*R*,4'*S*)-**20** en CDCl_3 a 400 MHz.

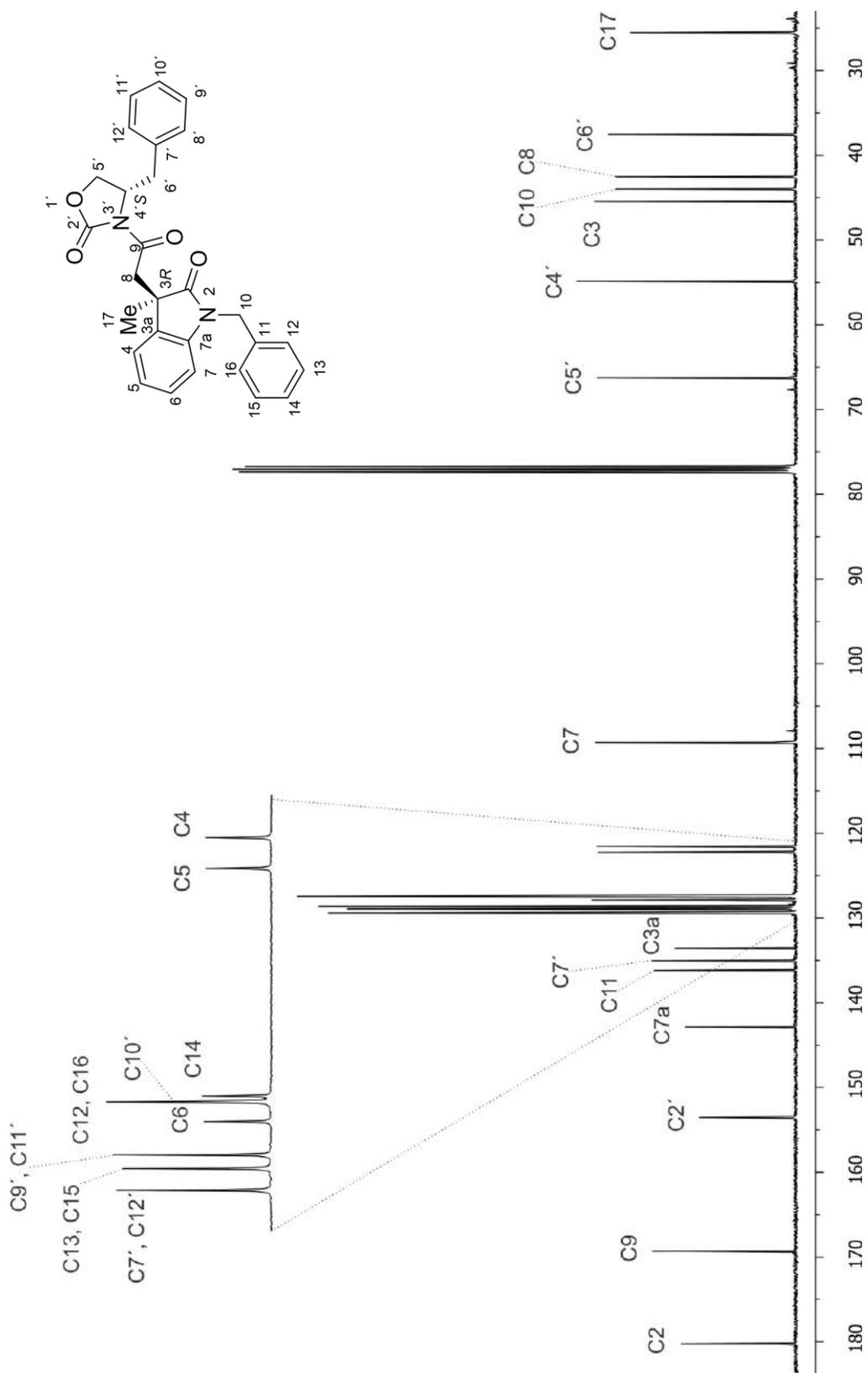


Figura 31. Espectro de RMN de ^{13}C de (3R,4'S)-20 en CDCl_3 a 100 MHz.

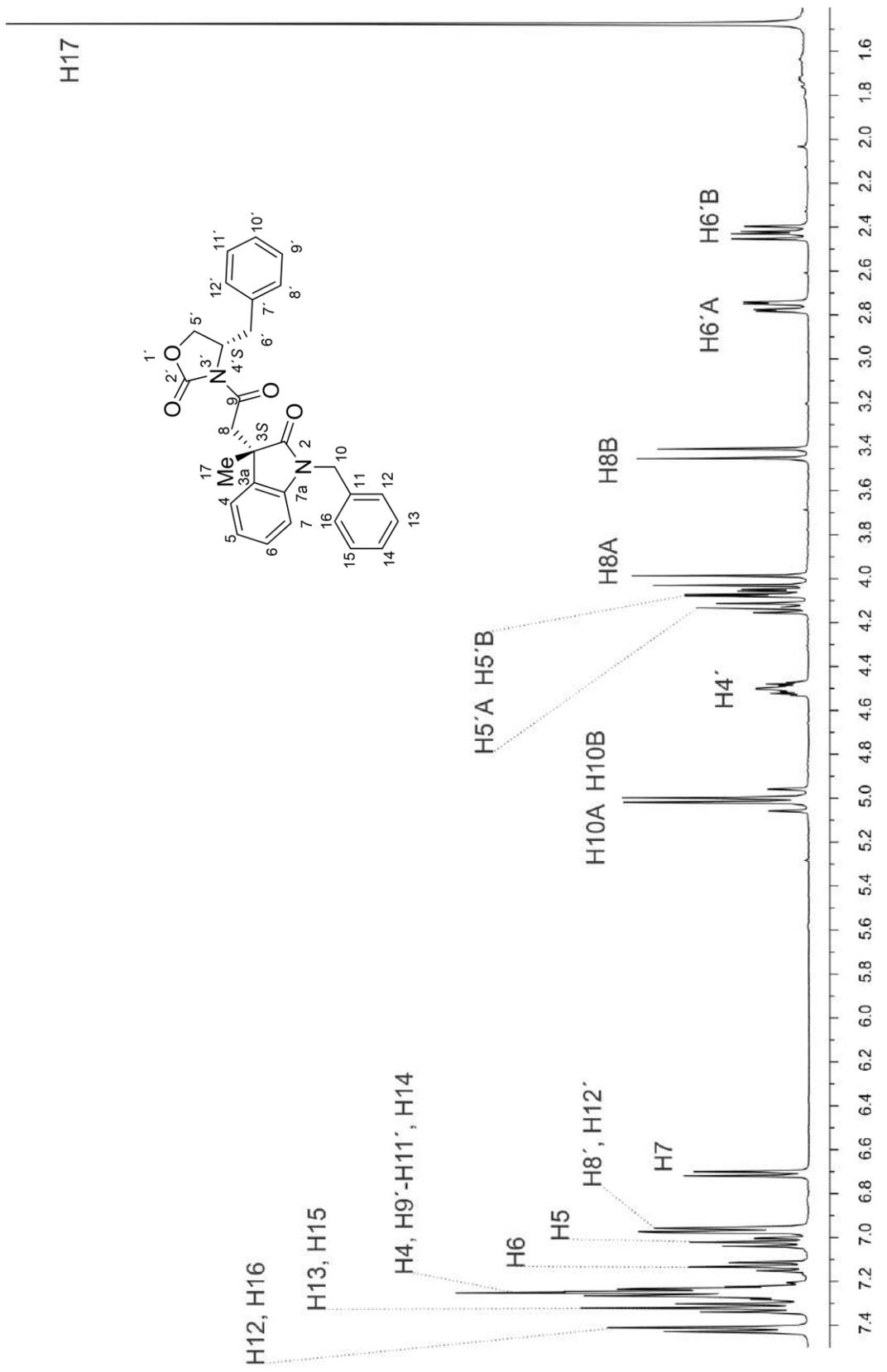


Figura 32. Espectro de RMN de ^1H de (3S,4'S)-20 en CDCl_3 a 400 MHz.

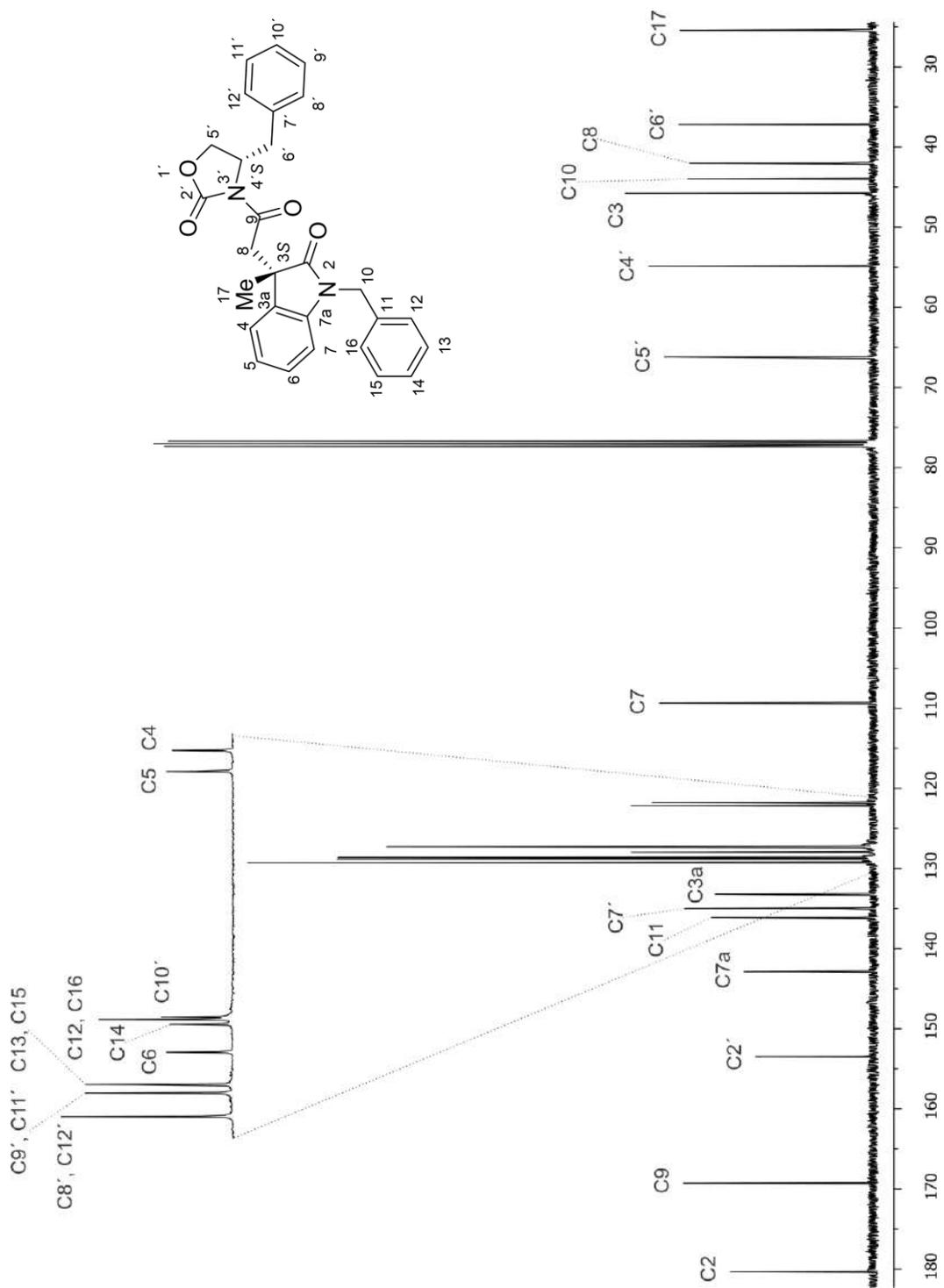


Figura 33. Espectro de RMN de ^{13}C de (3S,4'S)-20 en CDCl_3 a 100 MHz.

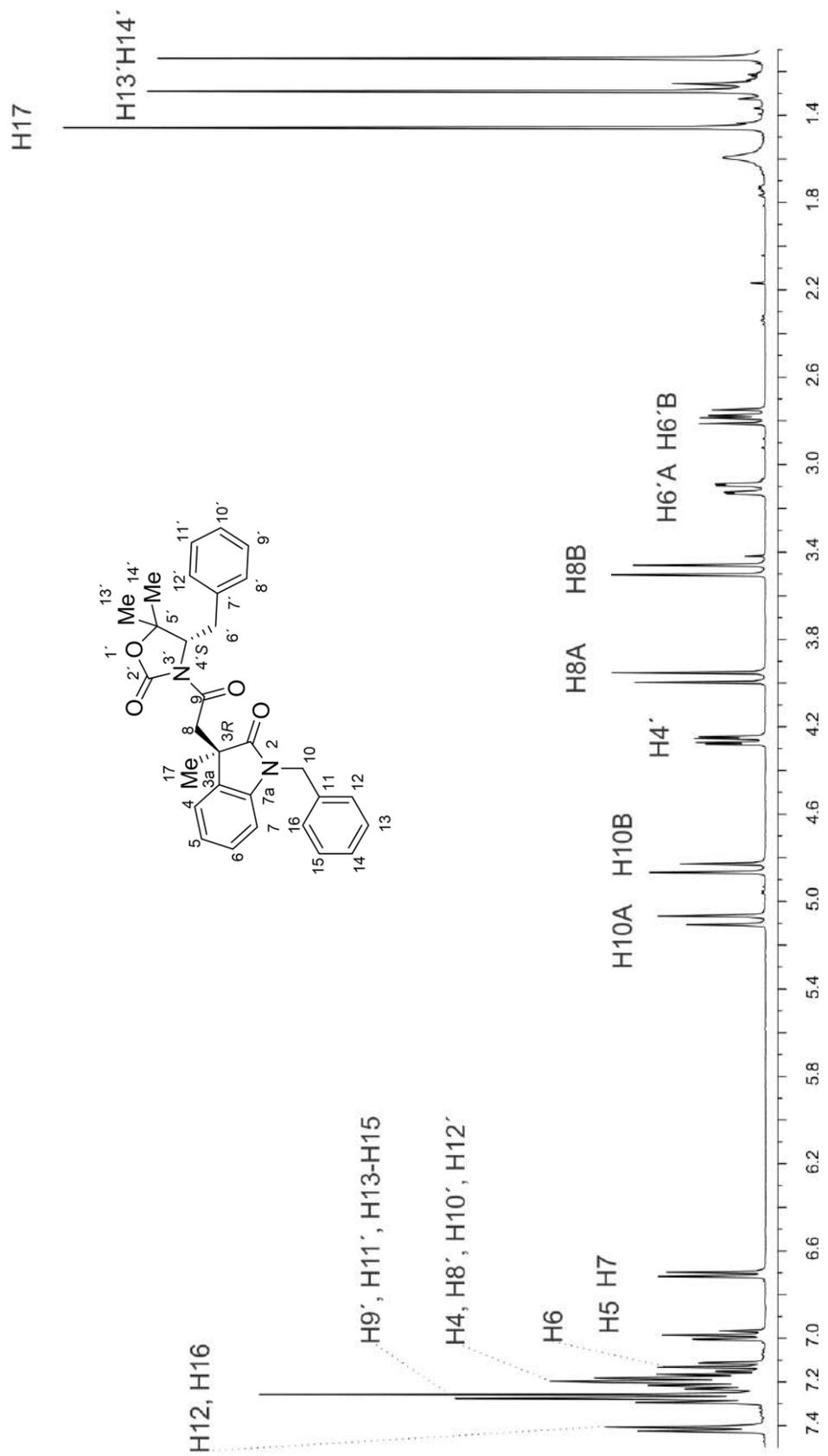


Figura 34. Espectro de RMN de ^1H de (3R,4'S)-21 en CDCl_3 a 400 MHz.

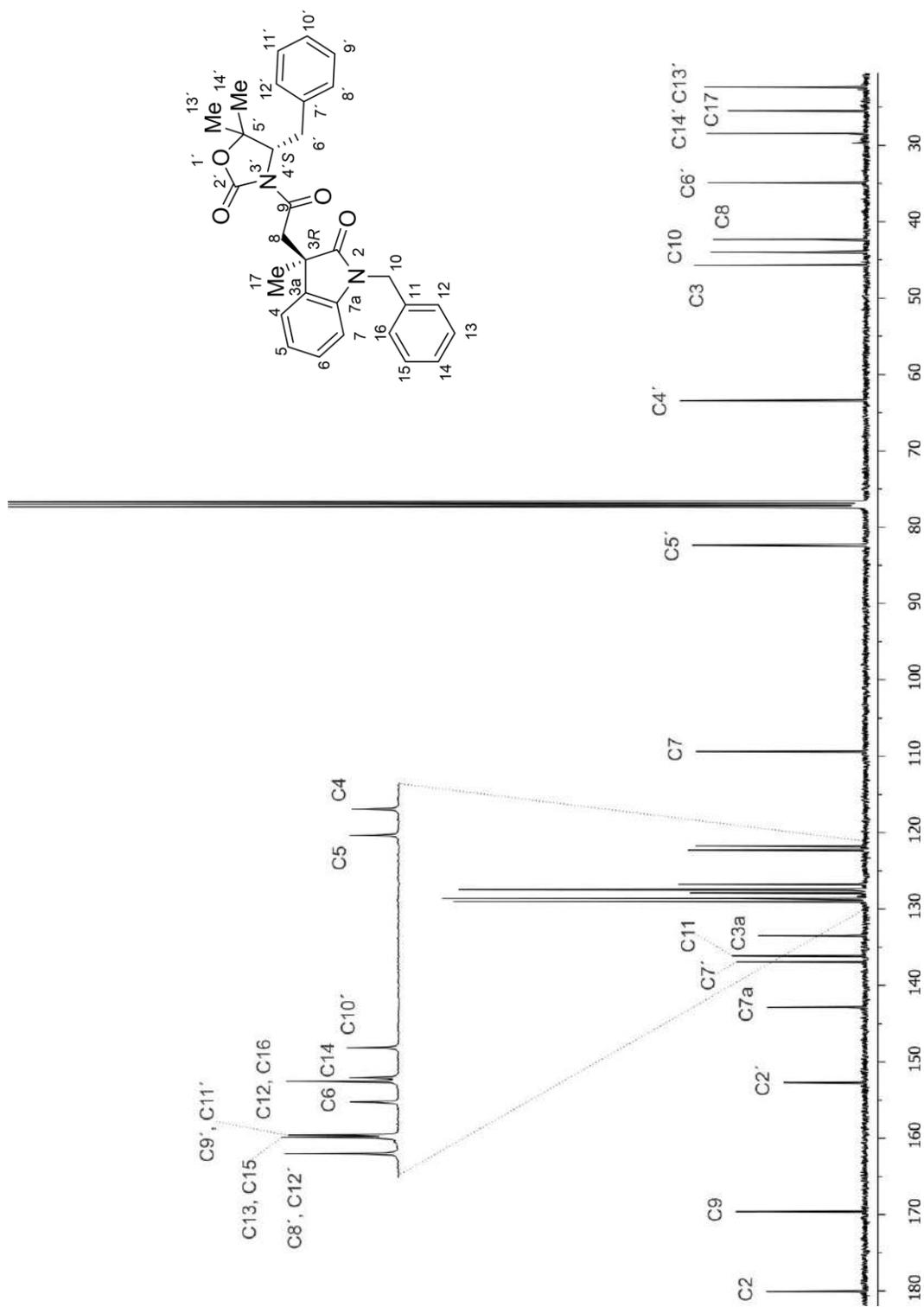


Figura 35. Espectro de RMN de ^{13}C de (3R,4'S)-21 en CDCl_3 a 100 MHz.

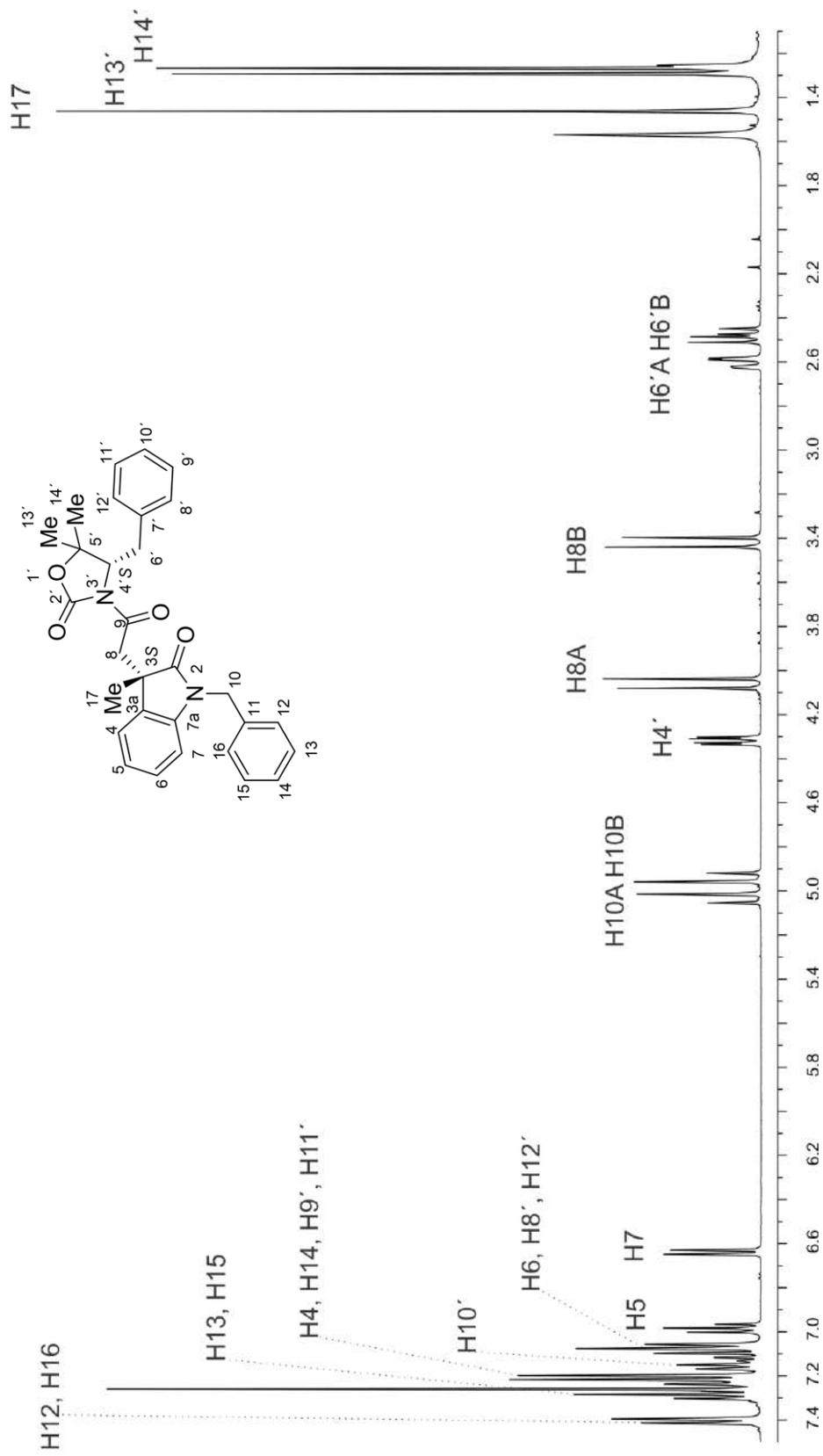


Figura 36. Espectro de RMN de ¹H de (3S,4'S)-21 en CDCl₃ a 400 MHz.

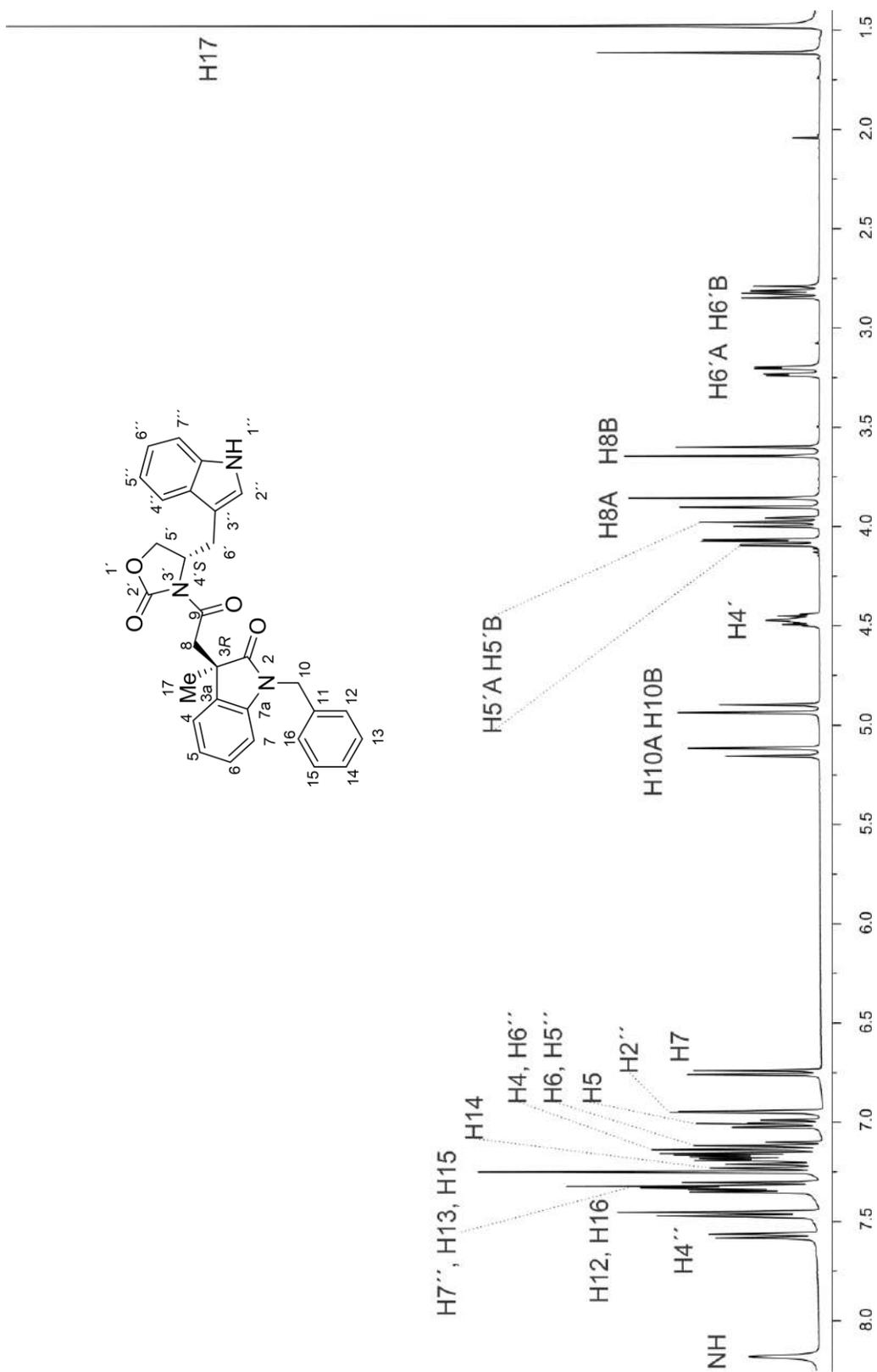


Figura 38. Espectro de RMN de ¹H de (3R,4'S)-22 en CDCl₃ a 400 MHz.

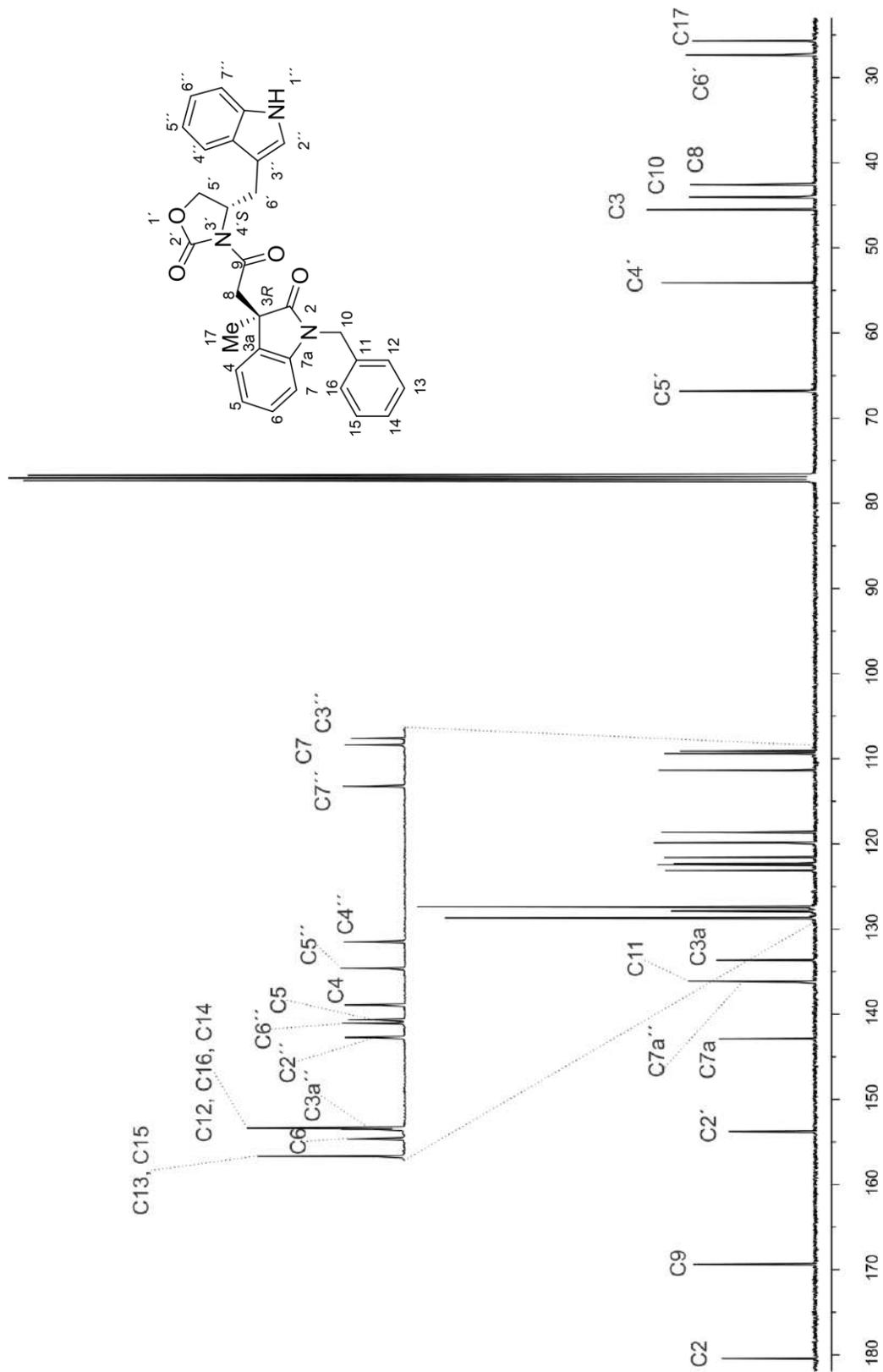


Figura 39. Espectro de RMN de ^{13}C de (3*R*,4'*S*)-**22** en CDCl_3 a 100 MHz.

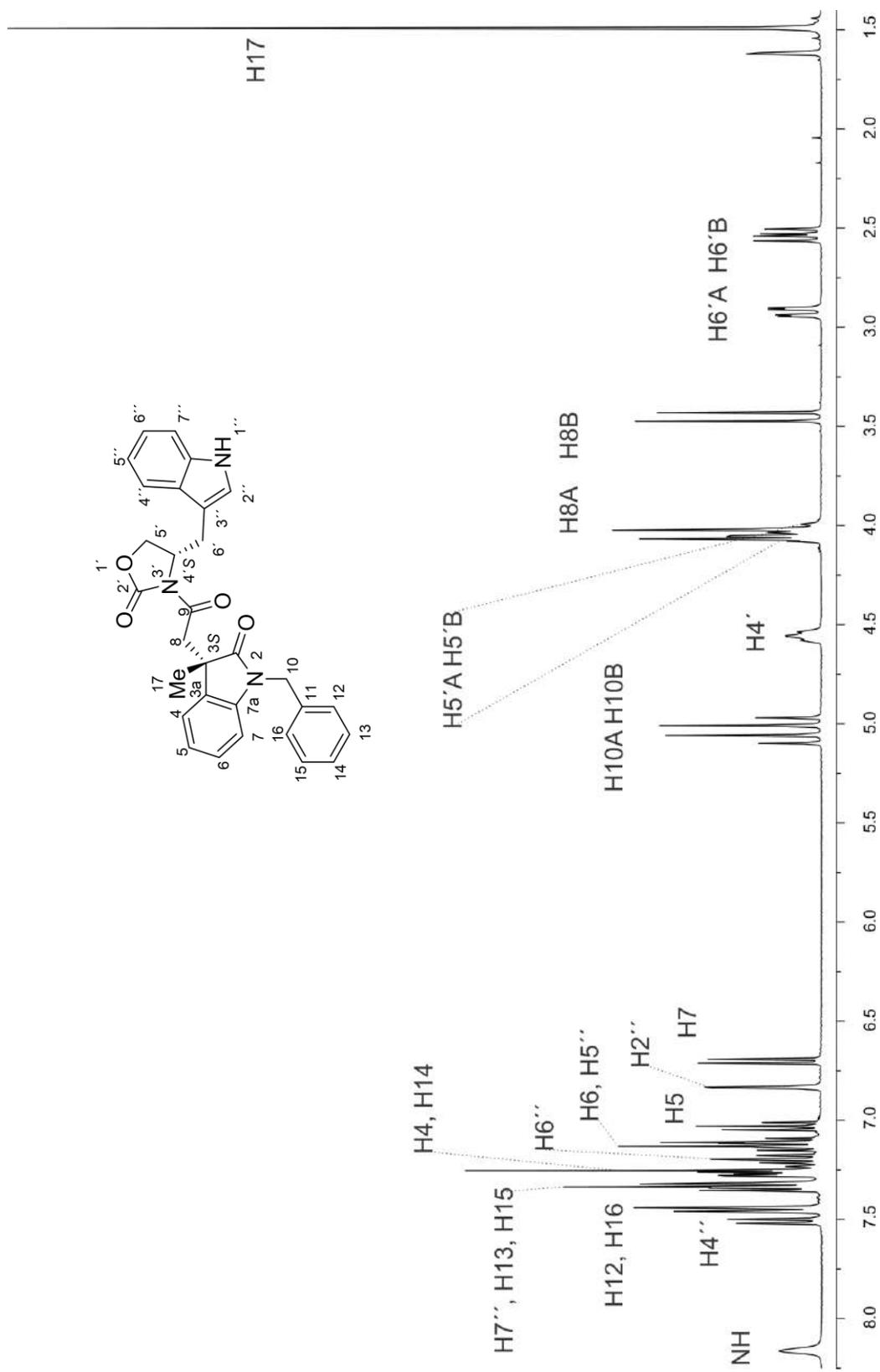


Figura 40. Espectro de RMN de ¹H de (3S,4'S)-**22** en CDCl₃ a 400 MHz.

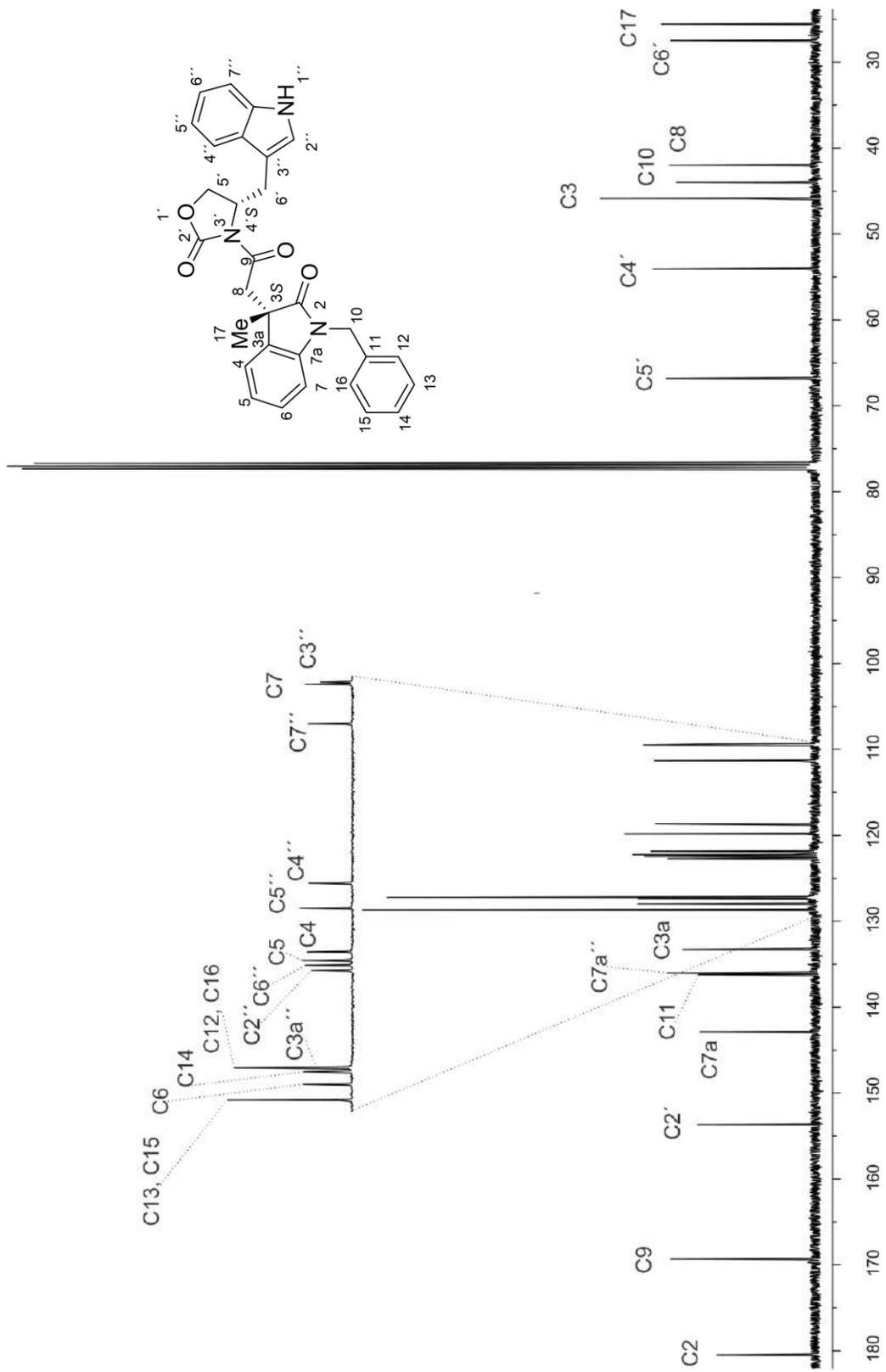


Figura 41. Espectro de RMN de ^{13}C de (3S,4'S)-22 en CDCl_3 a 100 MHz.

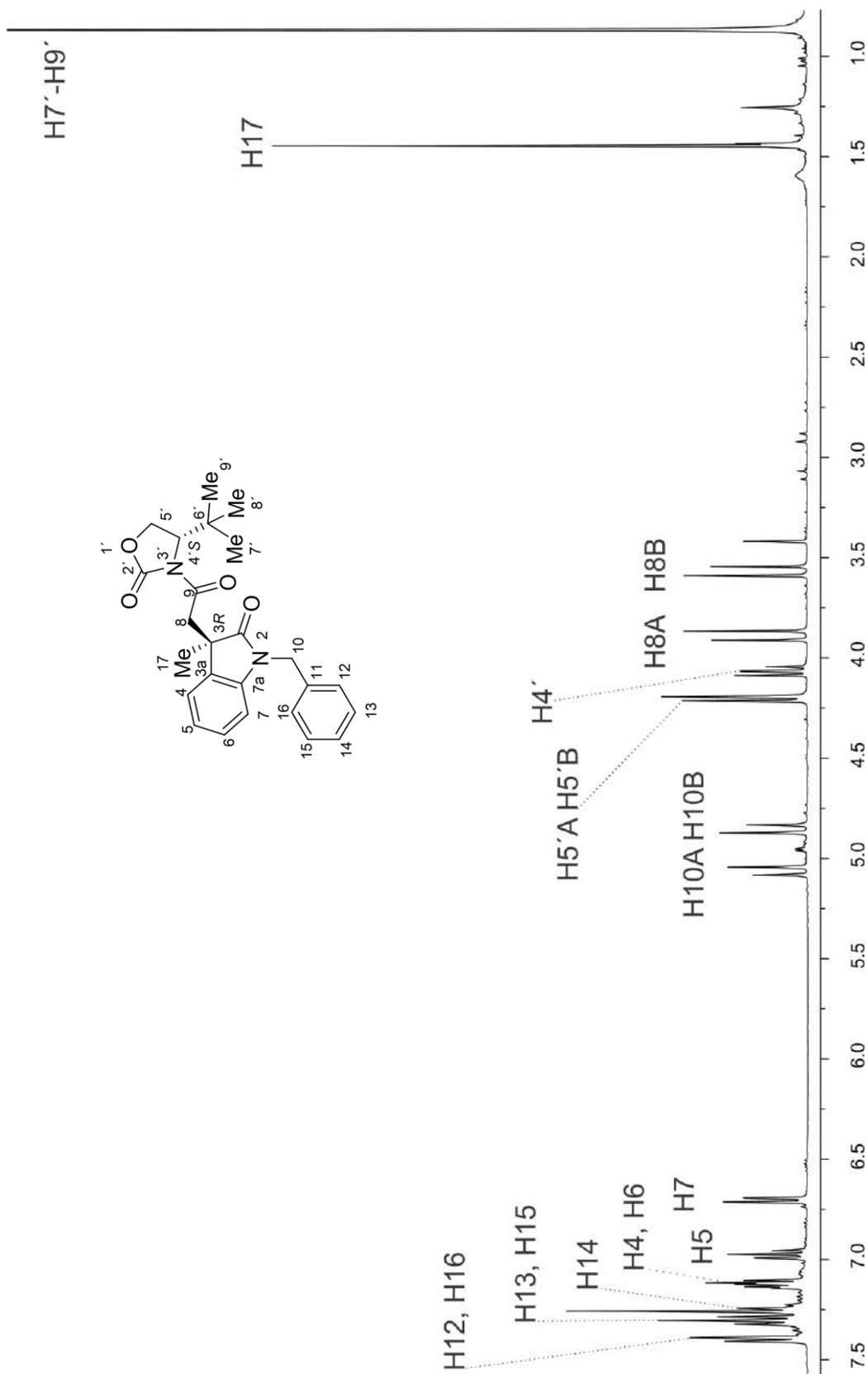


Figura 42. Espectro de RMN de ¹H de (3R,4'S)-23 en CDCl₃ a 400 MHz.

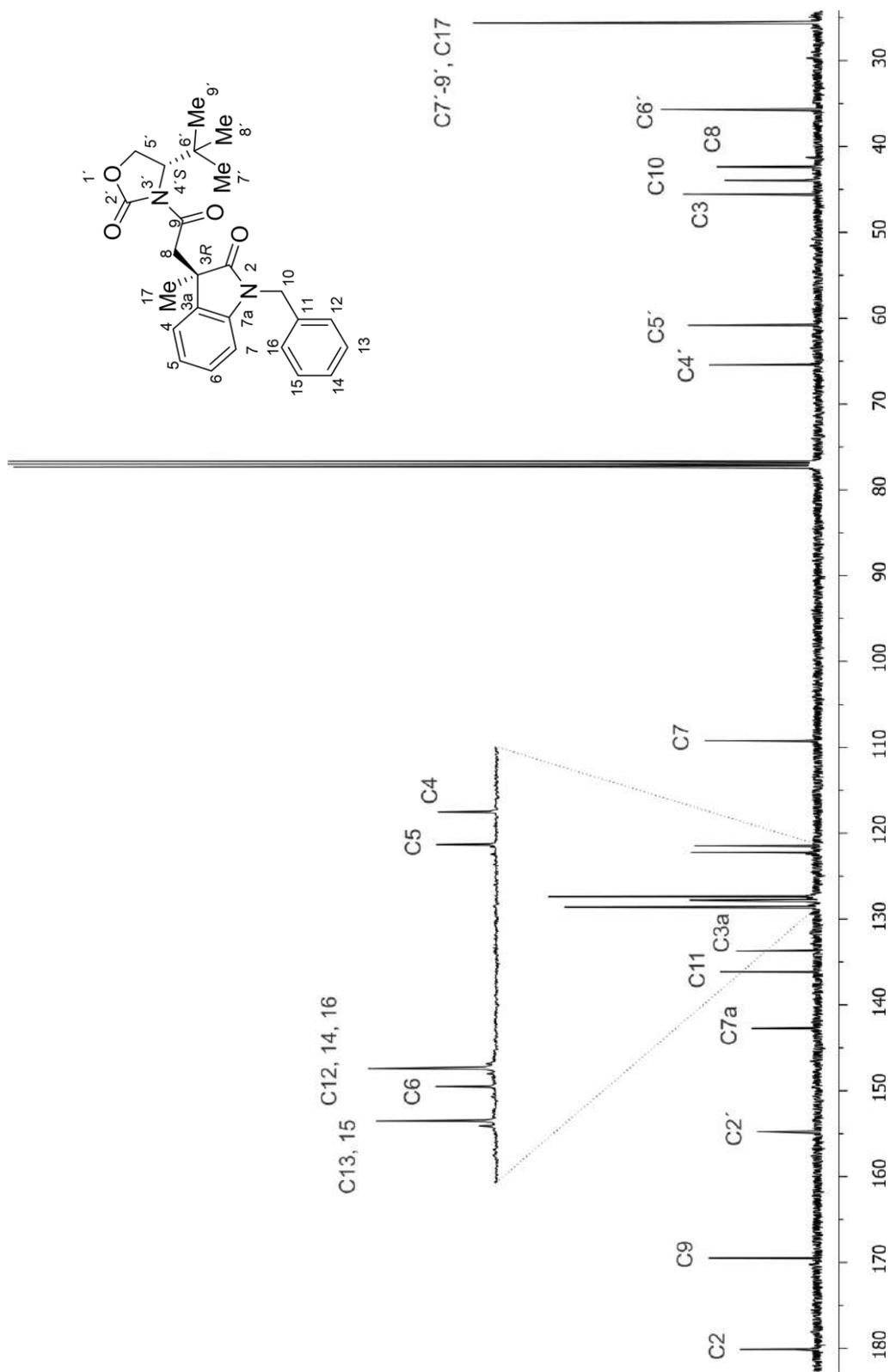


Figura 43. Espectro de RMN de ^{13}C de (3R,4'S)-23 en CDCl_3 a 100 MHz.

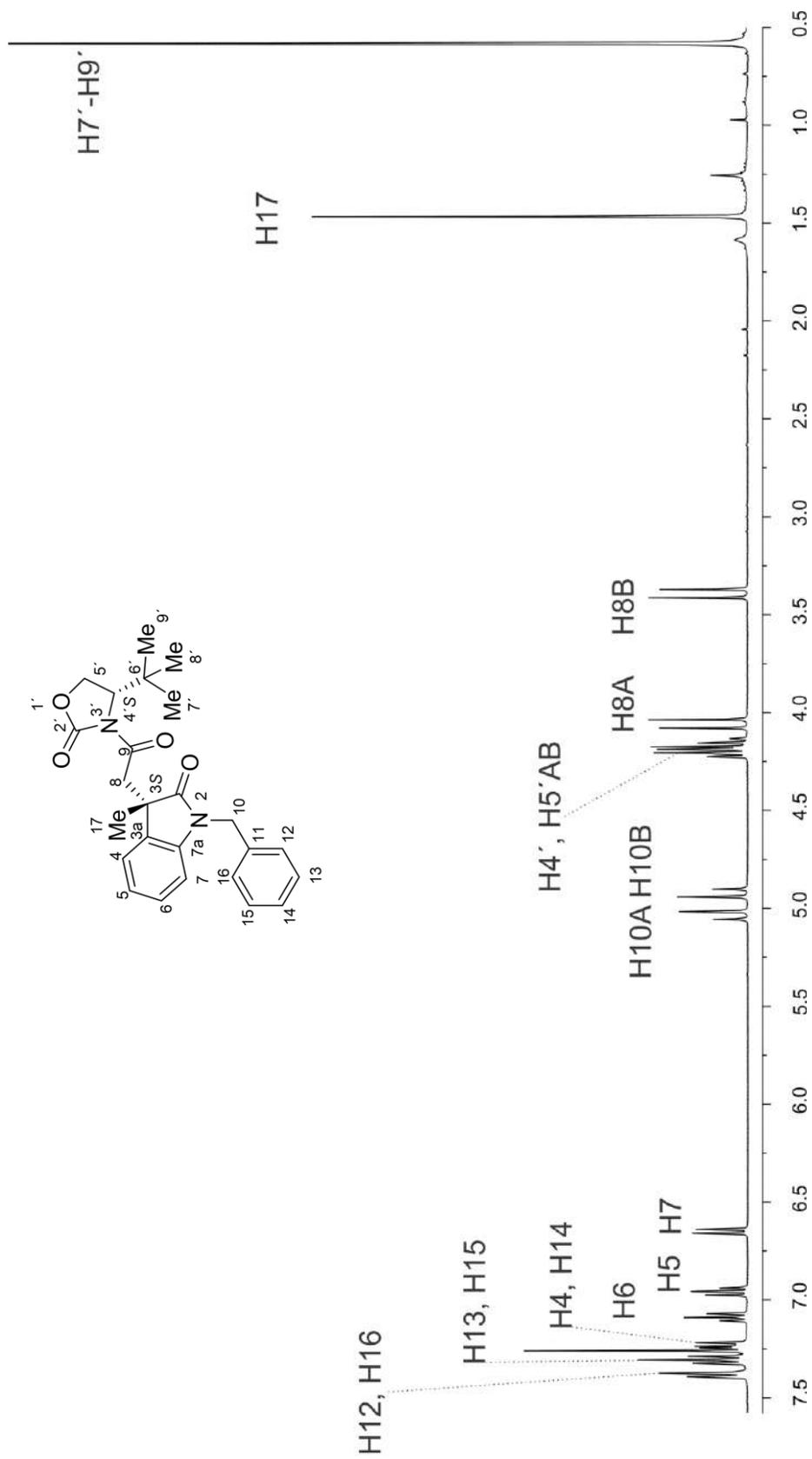


Figura 44. Espectro de RMN de ^1H de (3S,4'S)-23 en CDCl_3 a 400 MHz.

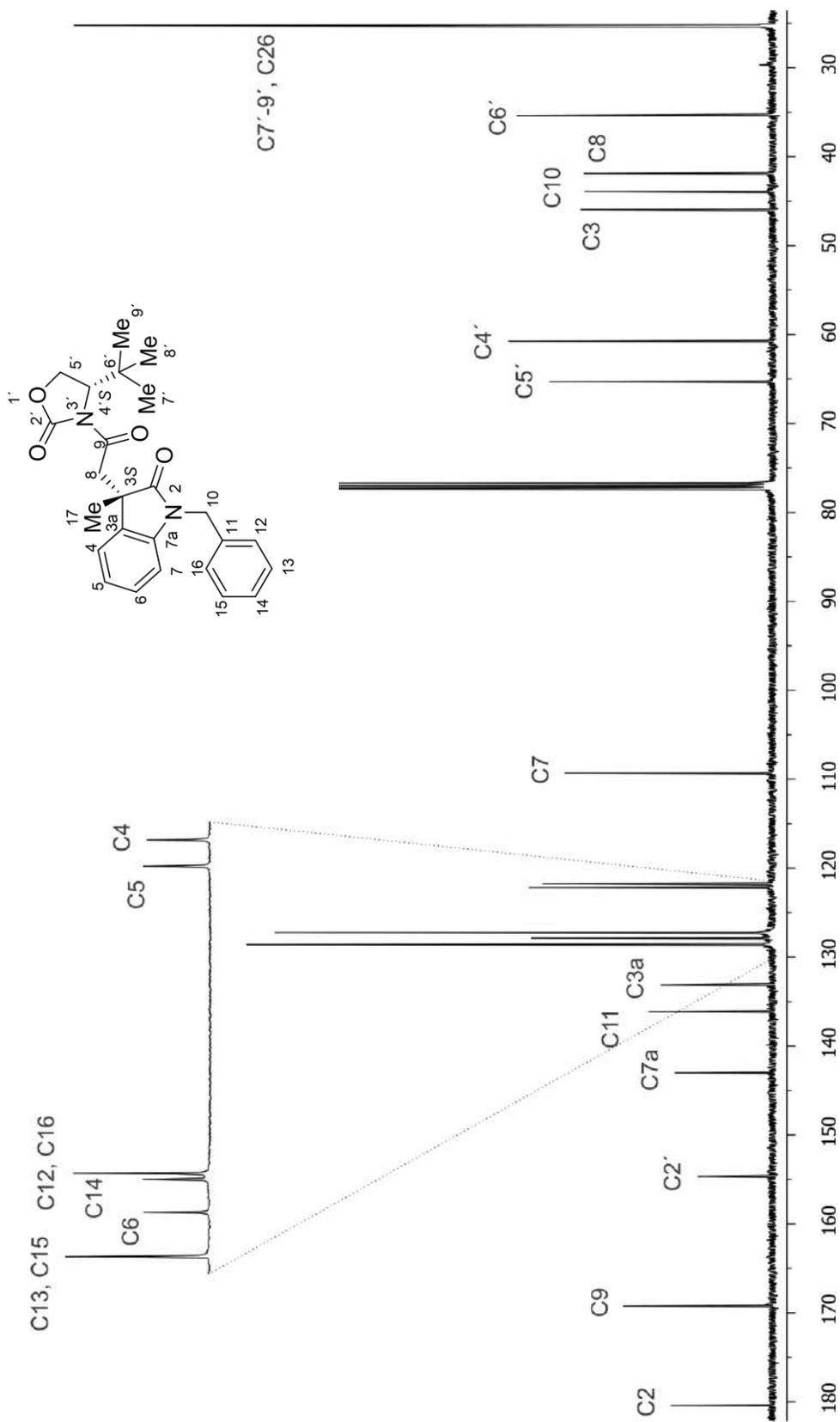


Figura 45. Espectro de RMN de ^{13}C de (3S,4'S)-23 en CDCl_3 a 100 MHz.

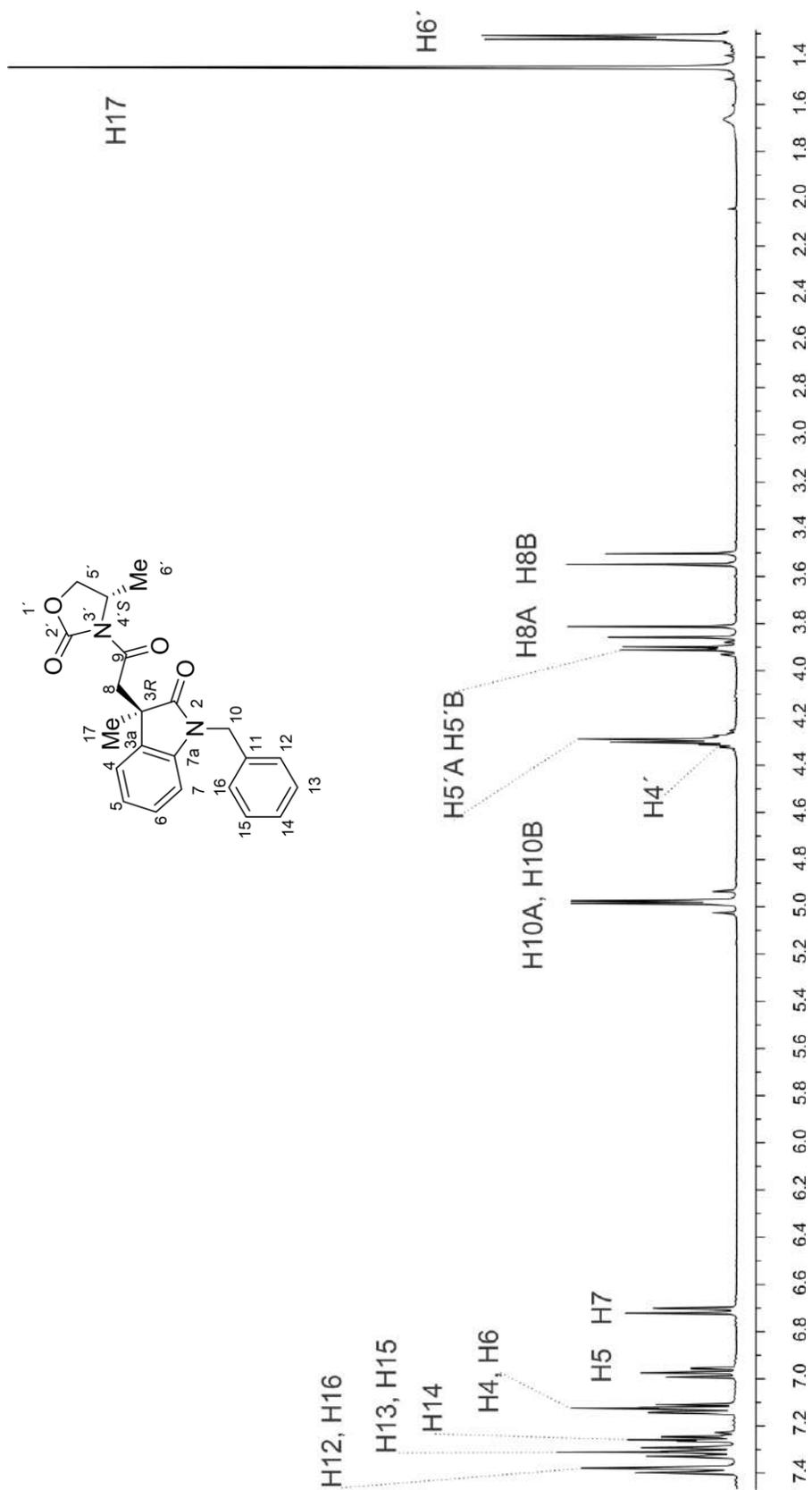


Figura 46. Espectro de RMN de ¹H de (3R,4'S)-24 en CDCl₃ a 400 MHz.

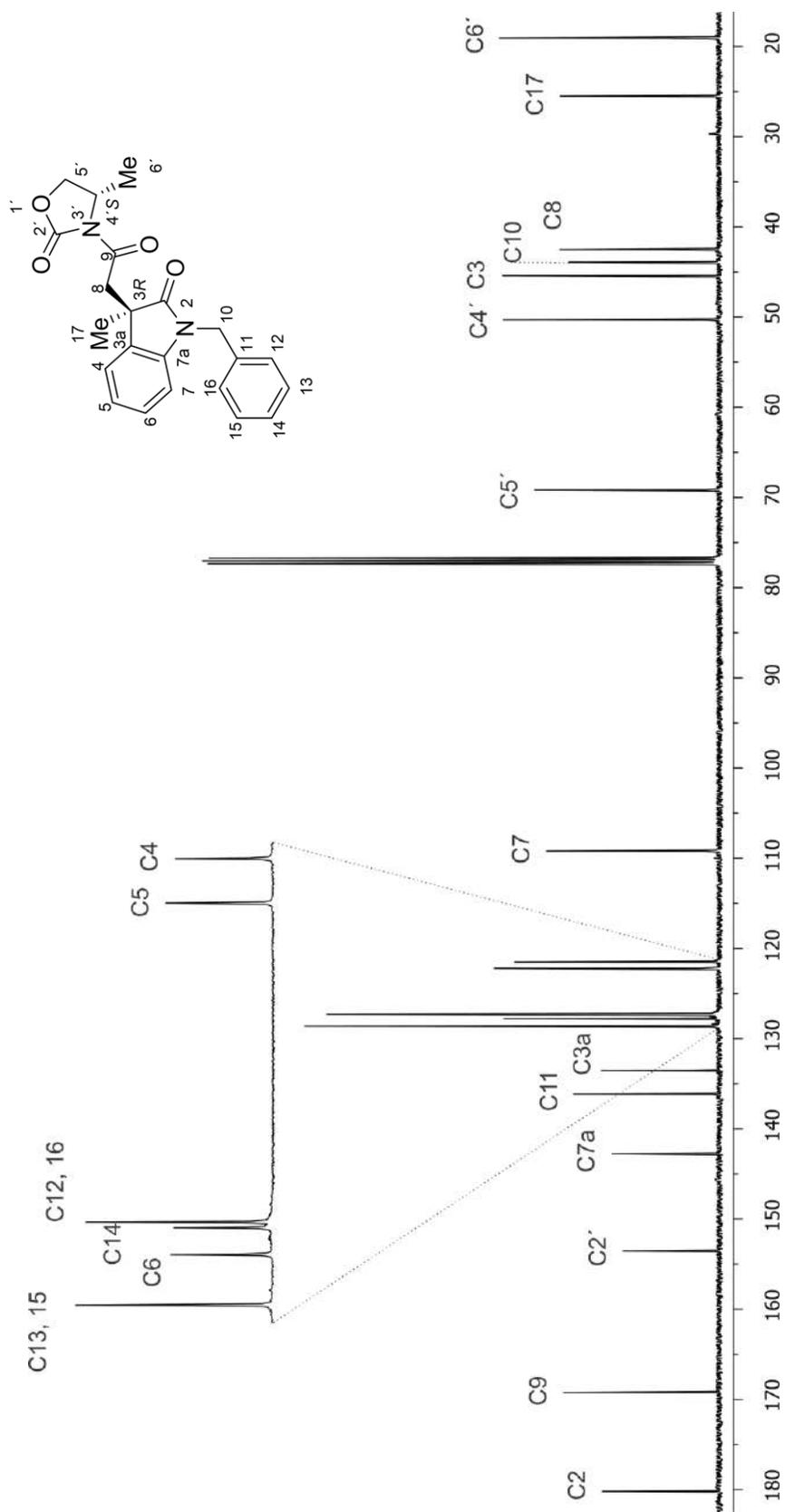


Figura 47. Espectro de RMN de ^{13}C de (3R,4'S)-24 en CDCl_3 a 100 MHz.

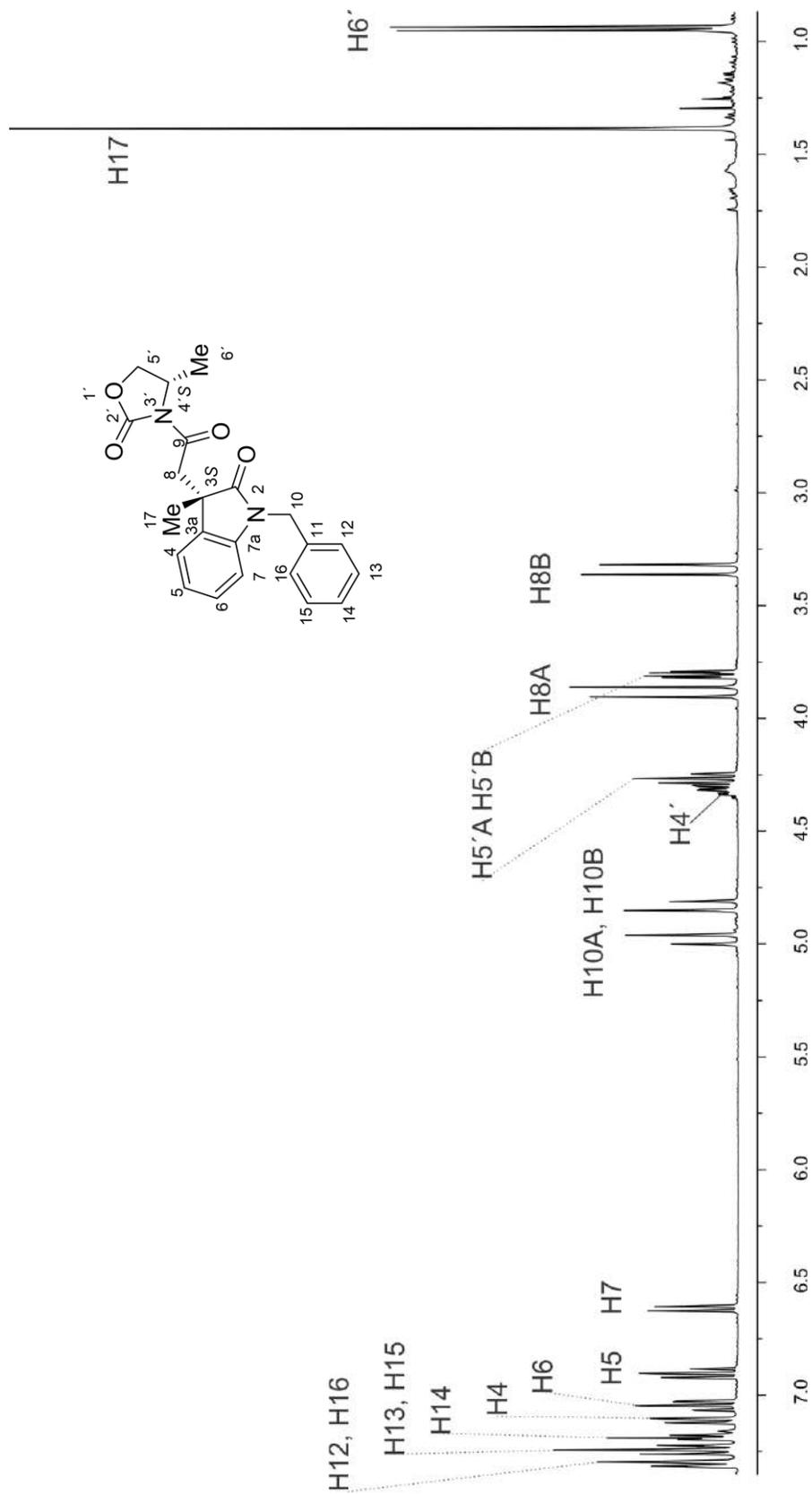


Figura 48. Espectro de RMN de ^1H de (3S,4'S)-24 en CDCl_3 a 400 MHz.

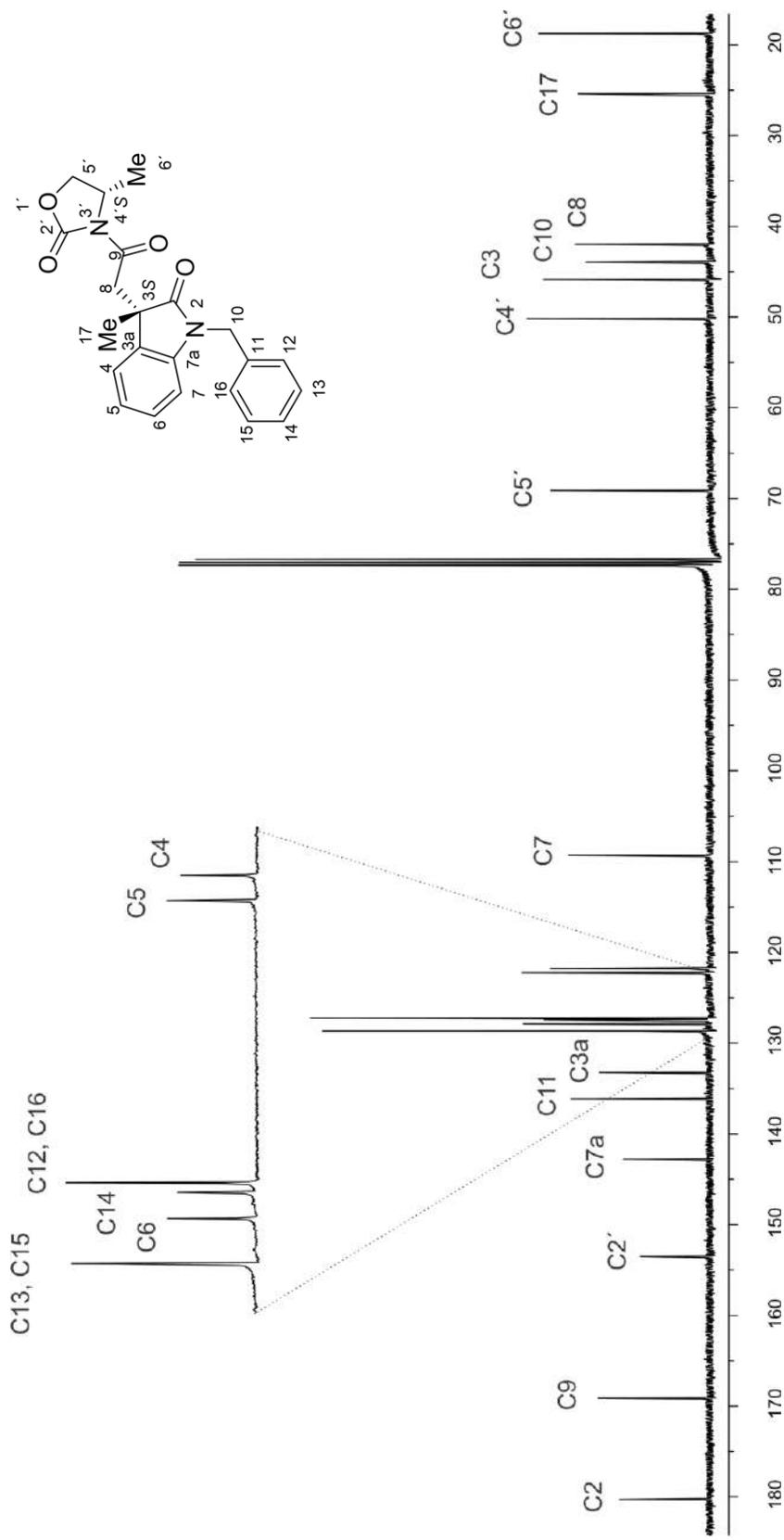


Figura 49. Espectro de RMN de ^{13}C de (3S,4'S)-24 en CDCl_3 a 100 MHz.